

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Osimertinib (TAGRISSO®)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 4 A**

*Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>18</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	76
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT.....	93
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) - RCT.....	94
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT.....	98
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT) - RCT.....	103
4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) - RCT.....	106

4.3.1.3.1.5	Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2) - RCT.....	109
4.3.1.3.1.6	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) - RCT .....	113
4.3.1.3.1.7	Objektive Ansprechrate (ORR) - RCT .....	117
4.3.1.3.1.8	Krankheitskontrollrate (DCR) - RCT .....	120
4.3.1.3.1.9	Symptomatik - RCT.....	123
4.3.1.3.1.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT.....	151
4.3.1.3.1.11	Unerwünschte Ereignisse (UE) - RCT .....	165
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen - RCT .....	232
4.3.1.3.2.1	Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Geschlecht beim Screening - RCT .....	307
4.3.1.3.2.2	Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Alter beim Screening - RCT .....	314
4.3.1.3.2.3	Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Raucherstatus - RCT .....	321
4.3.1.3.2.4	Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Ethnie - RCT .....	328
4.3.1.3.2.5	Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss - RCT.....	333
4.3.1.3.2.6	Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation bei Einschluss - RCT .....	337
4.3.1.3.2.7	Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal WHO PS bei Einschluss - RCT.....	342
4.3.1.3.2.8	Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA - RCT.....	349
4.3.1.3.2.9	Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Region - RCT .....	358
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	365
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	377
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	377
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	377
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	377
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	377
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	378
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	380
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	380
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	380
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	380
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	381
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien .....	381
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	382
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	383
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	383
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	383
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	383

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen.....	383
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	384
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	384
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	385
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	385
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	388
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	396
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	397
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	397
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	397
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	397
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	397
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	399
4.7	Referenzliste.....	400
	<b>Anhang 4-A: Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche.....</b>	<b>408</b>
	<b>Anhang 4-B: Suchstrategien - Suche in Studienregistern .....</b>	<b>413</b>
	<b>Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>	<b>415</b>
	<b>Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>417</b>
	<b>Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT.....</b>	<b>433</b>
	<b>Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>450</b>
	<b>Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>474</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der FLAURA-Studie .....	22
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	31
Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika der FLAURA-Studie.....	41
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-7: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben .....	94
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt PFS .....	98
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-19: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt TDT .....	103
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TDT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt TDT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt TFST.....	106
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TFST in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt TFST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt PFS2 .....	109
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt TSST.....	113
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TSST in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt TSST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt objektive Ansprechrate .....	117
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Krankheitskontrollrate .....	120
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Endpunkt Symptomatik.....	123
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13.....	125
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 .....	126
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik - Zeit bis zur Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik - Verbesserungsrate - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik - mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	151
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 .....	153
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - Verbesserungsrate - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse .....	165
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Gesamthäufigkeiten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	167
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC und Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 10\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC und Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 1\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	193
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ auf Ebene der PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	204
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad $\geq 3$ auf der Ebene der SOC und Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 5\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	214
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	223
Tabelle 4-61: Nicht dargestellte präspezifizierte Subgruppen aufgrund geringer Ereignisraten und Gruppengrößen .....	233
Tabelle 4-62: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests I (präspezifizierte und post-hoc berechnete Subgruppen) .....	235
Tabelle 4-63: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests II (präspezifizierte und post-hoc berechnete Subgruppen) .....	271
Tabelle 4-64: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Geschlecht - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	307

Tabelle 4-65: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Geschlecht - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Sicherheit</b> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	310
Tabelle 4-66: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Alter beim Screening - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Mortalität</b> und <b>Morbidität</b> (Time to Event-Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	314
Tabelle 4-67: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Alter beim Screening - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Morbidität</b> und <b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	315
Tabelle 4-68: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Alter - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Sicherheit</b> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	318
Tabelle 4-69: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Raucherstatus - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Morbidität</b> und <b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	321
Tabelle 4-70: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Raucherstatus - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Sicherheit</b> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	323
Tabelle 4-71: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Ethnie - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Mortalität</b> und <b>Morbidität</b> (Time to Event-Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	328
Tabelle 4-72: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Ethnie - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Morbidität</b> und <b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	329
Tabelle 4-73: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Ethnie - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Sicherheit</b> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	331
Tabelle 4-74: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Morbidität</b> (Häufigkeitsauswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	333
Tabelle 4-75: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Morbidität</b> und <b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	334

Tabelle 4-76: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Sicherheit</b> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	335
Tabelle 4-77: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Morbidität</b> und <b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	337
Tabelle 4-78: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Sicherheit</b> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	338
Tabelle 4-79: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal WHO PS - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Morbidität</b> (Häufigkeitsauswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	342
Tabelle 4-80: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal WHO PS - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Morbidität</b> und <b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	343
Tabelle 4-81: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal WHO PS - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Sicherheit</b> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	345
Tabelle 4-82: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Morbidität</b> und <b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	349
Tabelle 4-83: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Sicherheit</b> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	350
Tabelle 4-84: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Region - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen <b>Morbidität</b> und <b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	358
Tabelle 4-85: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Region - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension <b>Sicherheit</b> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	361
Tabelle 4-86: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität.....	365
Tabelle 4-87: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität .....	370
Tabelle 4-88: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu Sicherheit.....	372

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	377
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	378
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	378
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	379
Tabelle 4-93: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	379
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene - nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	381
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	381
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien .....	382
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	383
Tabelle 4-98: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der FLAURA-Studie .....	389
Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	396
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FLAURA (D5160C00007).....	433
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FLAURA (D5160C00007).....	451

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Osimertinib - Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR.....	74
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TDT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TFST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TSST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Hämoptyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom wunder Mund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Dysphagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Schmerzen in der Brust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Schmerzen im Arm oder in der Schulter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	135
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Schmerzen in anderen Körperteilen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für Schmerzmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala physische Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (DCO1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (90 DSU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (DCO1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (90 DSU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (DCO1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (90 DSU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad $\geq 3$ (DCO1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad $\geq 3$ (90 DSU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Abbildung 4-44: Patientenfluss der FLAURA-Studie; DCO1: 12.06.2017.....	449

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
90 DSU	90 Day Safety Update
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AZD9291	Osimertinib
BICR	Blinded Independent Central Review (verblindetes, unabhängiges zentrales Komitee)
BOR	Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen)
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
cEFR	CNS Evaluable-for-Response Analysis-Set
cFAS	CNS Full Analysis-Set
CFDA	China Food and Drug Administration (chinesische Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Komitee für Humanarzneimittel)
CNS	Central Nervous System (Zentralnervensystem)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
ctDNA	zirkulierende Tumor-Desoxyribonukleinsäure
CTSQ-16	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire 16 items
d	day(s) (Tag(e))
DCO	Data Cut Off (Datenschnitt)
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europäische Organisation für die Forschung und Behandlung von Krebs)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register (Studienregister der europäischen Union)
FAS	Full Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration (Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ggf.	gegebenenfalls
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ICH	International Conference on Harmonisation (Internationale Harmonisierungskonferenz)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System (Interaktives Sprachdialogsystem)
IWRS	Interactive Web Response System (Interaktives webbasiertes Antwortsystem)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
min	Minute
Min	Minimum
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures (Gemischtes Model für wiederholte Messungen)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis
N	Anzahl der Studienteilnehmer
NC	Not Calculable (nicht berechenbar)
NE	Not Evaluable (nicht beurteilbar)
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OR	Odds Ratio (Risikoverhältnis)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progression of Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Second Progression-Free Survival (Zeit bis zum zweiten Progress)
PK	Pharmakokinetik
p.o.	per os (peroral)
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PRO	Patient-Reported Outcome (patientenberichtete Ergebnisse)
PS	Performance Status (Leistungsstatus)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
QTc	Frequenzkorrigiertes QT-Intervall
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)
RoW	Rest of the World (Rest der Welt)
RR	Relatives Risiko
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis-Set
sd	Standard Deviation (Standardabweichung)
SD	Stable Disease (stabiler Erkrankungszustand)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDT	Time from Randomisation to Discontinuation of Treatment or Death (Zeit bis zum Therapieabbruch)
TFST	Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSST	Time to second subsequent therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
u.a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwertbereich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
u.U.	unter Umständen
VerfO	Verfahrensordnung (des Gemeinsamen Bundesausschusses)
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Welches Ausmaß hat der Zusatznutzen von Osimertinib für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine aktivierende Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) aufweisen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?

##### **Endpunkte**

Die Bewertung von Osimertinib als Monotherapie im Vergleich zur zVT erfolgte auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT)
- Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)
- Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)
- Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)
- Objektive Ansprechrate (ORR)
- Krankheitskontrollrate (DCR)
- Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der pivotalen randomisierten kontrollierten Phase III-Studie (RCT) FLAURA (D5160C00007) zum Datenschnitt vom 12.06.2017 (DCO1) herangezogen. Zusätzlich zum präspezifizierten DCO1 vom 12.06.2017 wurde ein sogenanntes „90 Day Safety Update“ (90 DSU) zur Vorlage bei der Food and Drug Administration (Behörde für Lebens- und Arzneimittel, FDA) durchgeführt. Dieser nicht präspezifizierte Datenschnitt vom 25.09.2017 enthält ausschließlich Daten zur Sicherheit von Osimertinib. Die Ergebnisse des 90 DSU bestätigen das bereits im DCO1 erzielte beträchtliche Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib in der Nutzendimension Sicherheit. Da sich der Zeitpunkt der beiden Datenschnitte nur um rund drei Monate unterscheidet, ergibt sich hieraus kein relevanter Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse. Da zum DCO1 patientenrelevante Ergebnisse für alle Nutzendimensionen vollumfänglich vorliegen, wird dieser zur Ableitung des Zusatznutzens von Osimertinib herangezogen.

## Datenquellen

In den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) wurde eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen durchgeführt. Zudem wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu (European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)), dem Suchportal der World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und der Datenbank zu in Deutschland genehmigten klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht. Weitere Informationsquellen waren darüber hinaus interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca.

Die FLAURA-Studie wurde sowohl in der systematischen Literaturrecherche als auch in der Studienregistersuche identifiziert. Diese Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Osimertinib (zulassungskonforme Dosierungen: 80 mg und 40 mg) in der für die Fragestellung relevanten Indikation im Vergleich zur durch den Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmten zVT Erlotinib und Gefitinib. Während der globalen Rekrutierungsphase wurden 556 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 randomisiert.

Im vorliegenden Dossier werden die Daten patientenrelevanter Endpunkte des Full Analysis-Sets (FAS) der pivotalen FLAURA-Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

## Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Osimertinib und der vom G-BA benannten zVT sind in Tabelle 4-2 dargestellt. In der systematischen Literaturrecherche sowie in der Studienregistersuche identifizierte Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die pivotalen, doppelt verblindete FLAURA-Studie herangezogen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik dieser Studie basiert auf dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für RCT (Anhang 4-E). Die Bewertung von Verzerrungsaspekten und des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F) erfolgte gemäß den Vorgaben des G-BA (1) auf Studien- und Endpunktebene unter Vergleich der Angaben, wenn möglich, aus dem Statistischen Analyseplan (SAP), dem Studienprotokoll (CSP), dem Studienbericht (CSR) sowie aus der Vollpublikation zur Studie (Soria et al. 2017) (2-5).

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt (Abschnitt 4.3). Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wurden Ergebnisse von Subgruppenanalysen, für die ein Beleg ( $p$ -Wert  $<0,05$ ) für eine Effektmodifikation vorlag, berichtet (Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Für Time to Event-Auswertungen wurden das Hazard Ratio (HR) und für dichotome Effektvariablen das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (RD) berechnet. Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde außerdem die standardisierte Differenz der mittleren Veränderung des Scores im Vergleich zur Baseline dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels Mixed Model Repeated Measures (MMRM) in Form der Effektgröße Hedges'  $g$ . Alle Effektmaße werden mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem entsprechenden  $p$ -Wert angegeben. Die Robustheit der Datenerhebung der Krankheitsprogression und des Tumoransprechens wurden zudem durch a priori festgelegte Sensitivitätsanalysen überprüft.

Auf Endpunktebene erfolgt eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise mit einer Einstufung in die Kategorien Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt (Abschnitt 4.4).

Insgesamt liegen auf Basis der FLAURA-Studie, welche ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist, einschließlich der zusätzlichen zeitadjustierten Analysen, sehr valide und konsistente Ergebnisse vor, aus denen ein Zusatznutzen abzuleiten ist.

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

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie FLAURA. In der Bewertung wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt.

Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Darüber hinaus wurde die Robustheit der Datenerhebung der Krankheitsprogression und des Tumoransprechens durch a priori festgelegte Sensitivitätsanalysen überprüft. Die FLAURA-Studie weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens liegen daher für alle Dimensionen valide und konsistente Ergebnisse vor.

Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammen.

Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der FLAURA-Studie

Studie FLAURA	Ergebnisse (Osimertinib vs. Kontrollarm)	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Median: NC vs. NC HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; <b>p=0,006</b>	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median: 18,89 vs. 10,15 Monate HR [95%-KI]: 0,46 [0,37; 0,57]; <b>p&lt;0,001</b>	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT)	Median: 20,76 vs. 11,53 Monate HR [95%-KI]: 0,48 [0,39; 0,60]; <b>p&lt;0,001</b>	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	Median: 23,49 vs. 13,83 Monate HR [95%-KI]: 0,50 [0,40; 0,64]; <b>p&lt;0,001</b>	
Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)	Median: NC vs. 20,04 Monate HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,78]; <b>p&lt;0,001</b>	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)	Median: NC vs. 25,89 Monate HR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,79]; <b>p&lt;0,001</b>	
Objektive Ansprechrare (ORR)	79,9% vs. 75,8% RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,242	
Krankheitskontrollrate (DCR)	97,1% vs. 92,4% RR [95%-KI]: 1,05 [1,01; 1,10]; <b>p=0,011</b>	
Symptomatik <sup>a</sup>	<b>EORTC QLQ-LC13</b> <u>Husten</u> HR [95%-KI]: 0,86 [0,65; 1,13]; p=0,277 <u>Hämoptyse</u> HR [95%-KI]: 0,77 [0,51; 1,16]; p=0,207 <u>Dyspnoe</u> HR [95%-KI]: 1,09 [0,87; 1,37]; p=0,446 <u>Schmerzen in der Brust</u> HR [95%-KI]: 1,02 [0,76; 1,36]; p=0,917	
	<b>EORTC QLQ-C30</b> <u>Übelkeit und Erbrechen</u> HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,89]; <b>p=0,007</b> <u>Dyspnoe</u> HR [95%-KI]: 0,84 [0,62; 1,13]; p=0,250 <u>Appetitverlust</u> HR [95%-KI]: 0,89 [0,67; 1,18]; p=0,403	

Studie FLAURA	Ergebnisse (Osimertinib vs. Kontrollarm)	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>		
EORTC QLQ-C30	<u>Globaler Gesundheitsstatus</u> HR [95%-KI]: 0,94 [0,71; 1,24]; p=0,669	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Unerwünschte Ereignisse	97,8% vs. 97,8% HR [95%-KI]: 0,90 [0,76; 1,07]; p=0,233	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	21,5% vs. 25,3% HR [95%-KI]: 0,73 [0,51; 1,02]; p=0,069	
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	13,3% vs. 17,7% HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,99]; <b>p=0,044</b>	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3	34,1% vs. 44,8% HR [95%-KI]: 0,61 [0,47; 0,80]; <b>p&lt;0,001</b>	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <sup>c</sup>	<u>Leber (hepatisch)</u> 14,3% vs. 36,5% HR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,45]; <b>p&lt;0,001</b> <u>Hauteffekte</u> 74,2% vs. 85,2% HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; <b>p&lt;0,001</b> <u>Haut- und Unterhautgewebserkrankungen</u> 9,0% vs. 15,2% HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85]; <b>p=0,009</b>	
<p>a: Zusammenfassende Darstellung ausgewählter Symptome, die beispielhaft für die typische Symptomatik des Lungenkrebses stehen.</p> <p>b: Zusammenfassende Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des globalen Gesundheitsstatus.</p> <p>c: Zusammenfassende Darstellung derjenigen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, die statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zeigen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib. Die Osimertinib-Therapie führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos der Patienten um 37% im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88];  $p=0,006$ ). Die deutliche Reduktion des Sterberisikos zeigt sich unter Osimertinib bereits nach wenigen Wochen anhand sich frühzeitig trennender Kaplan-Meier-Kurven und bestätigt sich im weiteren Verlauf. Osimertinib ist der erste Wirkstoff, der einen signifikanten Überlebensvorteil im direkten Vergleich von zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Therapien gezeigt hat. Dieser Vorteil im Gesamtüberleben ist für die Patienten von umso größerer Bedeutung, da er bei gleichzeitiger Verminderung von schweren Nebenwirkungen sowie einer guten Symptomkontrolle und stabiler Lebensqualität erreicht wird. Bestätigt wird das Ergebnis durch die statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten, die den Verlauf nach dem ersten Progress abbilden (Postprogressionsendpunkte).

Der unter Osimertinib beobachtete Effekt auf das Gesamtüberleben stellt eine gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Nutzendimension Mortalität liegt somit ein **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

### ***Morbidität***

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Unter Osimertinib zeigt sich für das Auftreten eines Tumorprogresses eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 54% (HR [95%-KI]: 0,46 [0,37; 0,57];  $p<0,001$ ). Die annähernde Verdopplung des medianen PFS auf 18,9 Monate unter Osimertinib gegenüber 10,2 Monaten mit der bisherigen leitliniengerechten Standardbehandlung bedeutet einen enormen Zugewinn an progressionsfreier Zeit für die Patienten. Diese deutliche Verlängerung des PFS unterstreicht die bedeutenden Daten zum Gesamtüberleben unter Osimertinib. Als erster Wirkstoff konnte Osimertinib im direkten Vergleich mit anderen EGFR-TKI einen derart großen klinisch bedeutsamen Zugewinn an progressionsfreier Überlebenszeit zeigen, der zudem ausschließlich mit Vorteilen in anderen patientenrelevanten Therapiezielen einhergeht.

*Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT), Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2), Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)*

Der statistisch signifikante PFS-Vorteil zugunsten von Osimertinib überträgt sich zudem auf alle Effektivitätseindpunkte über den ersten Progress hinaus (Postprogressionsendpunkte).

Die Risikoreduktion der Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT) um 52% im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard geht mit annähernd einer Verdopplung der medianen Therapiezeit in der Erstlinie unter Osimertinib (+9,2 Monate) (HR [95%-KI]: 0,48 [0,39; 0,60];  $p < 0,001$ ) einher. Für den Endpunkt der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) konnte unter Osimertinib eine Risikoreduktion von 50% gezeigt werden, sodass diese Patienten im Median erst 9,7 Monate später eine Folgetherapie erhielten als Patienten der Vergleichsgruppe (HR [95%-KI]: 0,50 [0,40; 0,64];  $p < 0,001$ ). Für die Patienten bedeutet dieser positive Therapieeffekt von Osimertinib das Hinauszögern einer Folgetherapie mit Chemotherapeutika, die bei relativ niedrigen Ansprechraten mit teils schweren Nebenwirkungen behaftet sind (6-16). Dementsprechend sollte das Therapieziel in der Erstlinie eine möglichst lange Behandlung mit gut verträglichen, spezifischen Therapieoptionen sein. Die klare Überlegenheit gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bestätigt sich auch in der deutlich verlängerten Zeit sowohl bis zum zweiten Progress (PFS2: Risikoreduktionen um 42%) als auch bis zur zweiten Folgetherapie (TSST: Risikoreduktionen um 41%) (PFS2: HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,78];  $p < 0,001$ ; TSST: HR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,79];  $p < 0,001$ ).

Die statistisch signifikant positiven Postprogressionsendpunkte zeigen, dass sich der primäre Therapieeffekt von Osimertinib nachhaltig über den Krankheitsverlauf aufrechterhält. Durch eine langandauernde Erstlinientherapie mit Osimertinib wird sowohl der Zeitpunkt der Initiierung einer ersten Folgetherapie als auch dazu konsistent eine nachfolgende weitere Progression des Tumors hinausgezögert. Dementsprechend verlängert sich auch die Zeit, bis weitere Folgetherapien aufgrund einer Krankheitsprogression verabreicht werden müssen. Somit können Patienten, die Osimertinib als Erstlinientherapie erhalten haben, insgesamt deutlich länger behandelt werden. Dies resultiert letztendlich in einem verlängerten Gesamtüberleben und spiegelt somit unmittelbar die hohe Patientenrelevanz wider.

#### *Objektive Ansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR)*

Sowohl für Patienten unter Osimertinib als auch für Patienten, die mit dem bisherigen Therapiestandard behandelt wurden, konnte eine vergleichbar hohe ORR erzielt werden (RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,15];  $p = 0,242$ ). Die Behandlung mit Osimertinib führt darüber hinaus im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard zu einer statistisch signifikant verbesserten DCR (RR [95%-KI]: 1,05 [1,01; 1,10];  $p = 0,011$ ). Insgesamt profitiert nahezu jeder Patient von einer Osimertinib-Therapie (97,1%), während unter dem bisherigen Therapiestandard ein weiteres Wachstum des Tumors bei knapp 8% der Patienten (92,4%) nicht verhindert werden kann.

#### *Symptomatik*

Aufgrund der effektiven Kontrolle der krankheitsassoziierten Symptomatik durch den Einsatz zielgerichteter Therapien zeigt sich in beiden Studienarmen eine vergleichbar gute Kontrolle wesentlicher krankheitsassoziiierter Symptome, zu denen Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und Schmerzen in der Brust zählen. Die Ergebnisse zur Symptomatik auf Basis der patientenberichteten Fragebögen sind aufgrund einer Rücklaufquote von mindestens 78% in hohem Maße belastbar.

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) wird in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine statistisch signifikante Risikoreduktion zugunsten von Osimertinib erreicht (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,89];  $p=0,007$ ). Dies entspricht einem um 34% verringerten Risiko unter Osimertinib eine relevante Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen während der Behandlung zu erleiden. Diese Symptome können das alltägliche Leben der Patienten stark beeinträchtigen, wie anhand einer Patientenpräferenzstudie gezeigt werden konnte (17). Krebspatienten leiden oftmals an Appetitlosigkeit und Kachexie, die zu einer Mangelernährung führen können und deshalb besonders überwacht werden müssen (18, 19). Um eine Mangelernährung zu vermeiden, sollte sich eine Therapie daher so wenig wie möglich nachteilig auf die regelmäßige und vollwertige Nahrungsaufnahme auswirken. Bei höherem Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen ist zudem häufig eine zusätzliche medikamentöse Behandlung (z.B. Antiemetika) erforderlich.

Auf Basis einer sehr guten, überlegenen Krankheitskontrollrate zeigt sich sowohl eine signifikante Verlängerung des PFS um fast das Doppelte, welche sich über alle Postprogressionsendpunkte hinweg fortsetzt, als auch eine gute Symptomkontrolle mit patientenrelevantem Vorteil in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen. In der Gesamtschau stellen die Ergebnisse der Nutzendimension Morbidität eine nachhaltige und gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Nutzendimension Morbidität liegt somit ein **Hinweis** für einen **erheblichen Zusatznutzen** vor.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität befindet sich in beiden Studienarmen über den gesamten Zeitraum der Behandlung auf vergleichbar hohem Niveau. Die Daten der FLAURA-Studie sind dabei mit einer Rücklaufquote von mindestens 80% in hohem Maße belastbar.

### ***Sicherheit***

Für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen ergibt sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Behandlungsgruppen (Osimertinib: 97,8%; Kontrollarm: 97,8%).

Unter Osimertinib konnte das Risiko des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad  $\geq 3$  statistisch signifikant um 39% reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,61 [0,47; 0,80];  $p < 0,001$ ). Zudem wurden unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  bei Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, um rund zehn Prozentpunkte statistisch signifikant seltener berichtet (Osimertinib: 34,1%; Kontrollarm: 44,8%). Nach CTCAE-Klassifikation ist für unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 eine Hospitalisierung angeraten, bei Grad 4 sind unerwünschte Ereignisse lebensbedrohlich und bedürfen einer dringenden Intervention und als Grad 5 sind tödlich verlaufende unerwünschte Ereignisse definiert (20). Die deutliche Vermeidung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad  $\geq 3$  ist für die Patienten somit von höchster Relevanz, da es sich hierbei um schwere Nebenwirkungen handelt, die eine medizinische Behandlung unmittelbar erforderlich machen.

Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass hepatische unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades (Endpunkt: Leber (hepatisch)) unter Osimertinib um 68% statistisch signifikant seltener auftreten (HR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,45];  $p < 0,001$ ). Insgesamt traten diese unerwünschten Ereignisse unter Osimertinib sogar mit geringerem Schweregrad auf und waren somit leichter zu behandeln (4). Eine Leberschädigung kann Dosisunterbrechungen oder gar einen Therapieabbruch indizieren. Im schlimmsten Fall kommt es zum Leberversagen, welches in seltenen Fällen tödlich verlaufen kann (21-23).

Als EGFR-TKI-typisch gelten unerwünschte Ereignisse, die die Haut und das Unterhautzellgewebe betreffen. Diese äußern sich häufig in Form von Ausschlag, Juckreiz und Alopezie (22-25). Unter Osimertinib zeigt sich, dass unerwünschte Ereignisse der Haut und des Unterhautzellgewebes nicht nur seltener, sondern darüber hinaus auch mit geringerem Schweregrad auftraten. Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen die Gruppen der Hauteffekte (HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79];  $p < 0,001$ ) sowie Haut- und Unterhautgewebeerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85];  $p = 0,009$ ) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Osimertinib. Da unerwünschte Ereignisse der Haut häufig deutlich sichtbar sind und das Erscheinungsbild des Patienten nachteilig beeinflussen, belasten sie die Patienten in besonders hohem Maße. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist oft mit zusätzlichen, speziellen Therapien verbunden, die die Symptomatik abmildern sollen (26). In einigen Fällen kann es dennoch zum Therapieabbruch kommen, sodass dem Patienten das Fortführen einer wirksamen TKI-Therapie verwehrt bleibt (26, 27).

Im Einklang mit den oben genannten Vorteilen von Osimertinib ist das Risiko, die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen zu müssen, für die Patienten unter Osimertinib statistisch signifikant um 35% im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert (HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,99];  $p = 0,044$ ). In dieser Zeit kann Osimertinib am Tumor weiterhin wirken und eine Krankheitskontrolle erreichen.

Osimertinib zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit mit ausschließlich patientenrelevanten Vorteilen aus. Insbesondere profitieren Patienten unter Osimertinib von einer statistisch signifikanten Reduktion unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  sowie von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard. In der Gesamtschau stellen die Ergebnisse der Nutzendimension Sicherheit eine gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Nutzendimension Sicherheit liegt somit ein **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

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

In der Gesamtschau der vorgestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise erzielt Osimertinib eine gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bisher nicht erreichte bedeutsame und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es zeigen sich ausschließlich positive Ergebnisse für Osimertinib. Eine Erstlinientherapie mit Osimertinib erzielt durch die bessere und längere Wirksamkeit eine statistisch signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben bei einer deutlichen Verringerung sowohl schwerer Nebenwirkungen mit CTCAE Grad  $\geq 3$  als auch unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen. Die starke Wirksamkeit geht einher mit einer hohen Lebensqualität der Patienten sowie einer im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen vorteilhaften und insgesamt sehr guten Symptomkontrolle unter Osimertinib.

Osimertinib führt zu deutlichen therapielevanten Vorteilen für die Patienten, sodass für die Zielpopulation insgesamt ein **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Osimertinib gegenüber der zVT abgeleitet werden kann.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Nachfolgend werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zVT zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR dargestellt. Die Bewertung von Osimertinib erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1) auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT)
- Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)
- Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)
- Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)
- Objektive Ansprechrate (ORR)

- Krankheitskontrollrate (DCR)
- Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE).

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der pivotalen Phase III-Studie FLAURA (D5160C00007) herangezogen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Nachfolgend werden die Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienbewertung in Tabelle 4-2 aufgeführt.

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Studienpopulation</b>	erwachsene Patienten in der Erstlinientherapie mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Osimertinib entsprechen
<b>Intervention</b>	Osimertinib 80 mg einmal täglich in Tablettenform gemäß Fachinformation <sup>b</sup>	jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema, die nicht der Fachinformation entspricht
<b>Vergleichstherapie</b>	Erlotinib oder Gefitinib oder Afatinib <i>oder</i> patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, die auch Erlotinib oder Gefitinib oder Afatinib beinhalten kann	abweichende Vergleichstherapie
<b>Endpunkte</b>	mind. ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte
<b>Studientyp</b>	RCT	nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
<b>Studiendauer</b>	nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	nicht anwendbar

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Publikationstyp<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht</li> <li>• Publikation in englischer oder deutscher Sprache</li> </ul>	keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>b: Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann gemäß Fachinformation eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde am 03.05.2018 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und wurde auf der Suchoberfläche OVID einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CCTR durchgeführt. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte darüber hinaus eine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT unter der Verwendung des in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlenen Wong-Filters (28, 29). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (28, 30). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Für die Identifikation relevanter Studien wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), das Suchportal der WHO, ICTRP, und die Datenbank zu in Deutschland genehmigten klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Osimertinib fand am 03.05.2018 statt. Da eine systematische Suche in den Studienregistern nicht möglich ist, wurde in allen Studienregistern ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten „AZD9291“, „OSIMERTINIB“ und „TAGRISSO“ gesucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer an das jeweilige Register adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die Liste der durch die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurde unabhängig von zwei Personen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Im zweiten Schritt wurde von den verbliebenen Publikationen jeweils zunächst die Zusammenfassung (Abstract) und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet. Bei voneinander abweichenden Einstufungen der Bewerter wurde unter Einbezug eines dritten Bewerter entschieden. Waren alle Einschlusskriterien erfüllt, wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

#### **Suche in Studienregistern**

Die in der Registersuche gefundenen Datenbankeinträge wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Bei voneinander abweichenden Einstufungen der Bewerter wurde unter Einbezug eines dritten Bewerter entschieden. Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Für alle verbliebenen Studien wurde der jeweilige Datenbankeintrag auf den Webseiten der Studienregister manuell gesichtet und dann über Ein- und Ausschluss entschieden. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen. Die Liste der ausgeschlossenen Studien, getrennt nach den unterschiedlichen Datenbanken und unter Angabe des Ausschlussgrundes, ist in Anhang 4-D hinterlegt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung von Verzerrungsaspekten und des Verzerrungspotenzials der pivotalen FLAURA-Studie (D5160C00007) erfolgte auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F). Hierzu wurden, wenn möglich, Angaben aus dem Studienprotokoll, dem Statistischen Analyseplan und dem Studienbericht sowie aus der Vollpublikation zur Studie Soria et al. 2017 miteinander verglichen (2-5).

Die verwendete Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richtet sich vollumfassend nach den Vorgaben des G-BA. Es liegen daher keine Abweichungen in der verwendeten Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene vor (1).

Die detaillierten Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F hinterlegt.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

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

Grundlage der Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen pivotalen FLAURA-Studie (D5160C00007) waren das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht sowie die Vollpublikation zur Studie (2-5). Für die Beschreibung wurden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements herangezogen (31).

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

Die Beschreibung der FLAURA-Studie inklusive der Darstellung des Patientenflusses im Flussdiagramm ist in Anhang 4-E hinterlegt.

---

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

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

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die Daten der FLAURA-Studie (D5160C00007).

#### Patientencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Patientencharakteristika der FLAURA-Studie auf Basis des vorliegenden Studienberichtes dargestellt (4). Zu den Charakteristika zählen Angaben zur Demografie, zur Erkrankung und zum Krankheitsstatus sowie zu vorangegangenen Therapien:

Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika der FLAURA-Studie

Parameter	Statistische Maße
<b>Demografische Angaben</b>	
<b>Anzahl Studienteilnehmer</b>	N (%)
<b>Alter (Jahre)</b>	Median (Min, Max)
<b>Altersgruppen (Jahre)</b> <50 Jahre ≥50-<65 Jahre ≥65-<75 Jahre ≥75 Jahre	N (%)
<b>Geschlecht</b> Männlich Weiblich	N (%)

Parameter	Statistische Maße
<b>Ethnie</b> Weiß Schwarz oder Afro-Amerikanisch Asiatisch Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas Andere Unbekannt	N (%)
<b>Abstammung</b> Hispanisch oder Latino Asiatisch (nicht Chinesisch oder Japanisch) Chinesisch Japanisch Andere Unbekannt	N (%)
<b>Raucherstatus</b> Nie geraucht Ehemaliger Raucher Aktiver Raucher	N (%)
<b>Krankheitscharakteristika</b>	
<b>WHO PS</b> 0 1 2 3 4 Unbekannt	N (%)
<b>Krankheitsstadium zur Baseline</b> Metastasierend Nur lokal fortgeschritten Unbekannt	N (%)
<b>ZNS-Metastasen zur Baseline</b> Ja Nein	N (%)
<b>Extrathorakale, viszerale Metastasen</b> Ja Nein	N (%)
<b>EGFR-Mutationen (lokal oder zentral getestet)</b> Exon 19 Deletion Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation	N (%)
<b>Tumorgröße zur Baseline in mm</b>	Median (Min, Max)

Parameter	Statistische Maße
<b>Tumorgröße zur Baseline in mm nach Gruppen</b> <40 40-<80 80-<120 ≥120 Unbekannt	N (%)
<b>Angaben zu vorangegangenen Therapien</b>	
<b>Vorherige krankheitsbezogene Therapien</b> Strahlentherapie Immuntherapie Zytotoxische Chemotherapie Systemische Therapie Andere	N (%)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht FLAURA (4).	

### Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2 5. Kapitel der VerFO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (Abschnitt 4.3.1).

Diese Nutzendimensionen wurden anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte operationalisiert:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT)
  - Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)
  - Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)
  - Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)
  - Objektive Ansprechrate (ORR)
  - Krankheitskontrollrate (DCR)
  - Symptomatik: gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) und EORTC QLQ-C30

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität: erfasst durch das validierte Messinstrument EORTC QLQ-C30
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen
  - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$
  - Unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der System Organ Classes (Systemorganklasse, SOC) und mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$  auf Ebene der Preferred Terms (bevorzugte Begriffe, PT)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  auf Ebene der PT
  - Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  auf Ebene der PT
  - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  auf Ebene SOC und einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  auf Ebene der PT
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene.

### **Patientenrelevanz und Operationalisierung einzelner Endpunkte**

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

#### ***Gesamtüberleben***

##### *Patientenrelevanz*

Der Nutzen eines Arzneimittels ist gemäß § 2 AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der Verfo definiert als der patientenrelevante therapeutische Effekt u.a. hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens (29, 32). Der Endpunkt Gesamtüberleben ist daher unmittelbar patientenrelevant (33).

##### *Validität*

Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist gegeben. Durch die eindeutige und objektive Definition, die objektive Messbarkeit des Gesamtüberlebens und aufgrund der Tatsache, dass dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, wird das Gesamtüberleben häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen (34).

### *Operationalisierung*

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten mit unbekanntem Status wurden basierend auf dem letzten Datum, an dem sie noch lebten zensiert. Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte verblindet durch den Prüfarzt.

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

#### *Patientenrelevanz*

Die EMA akzeptiert in onkologischen Studien sowohl die Heilungsrate und das Gesamtüberleben als auch das krankheitsfreie/progressionsfreie Überleben als primären Endpunkt. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird von der EMA generell als Nutzen für den Patienten angesehen (35, 36). Dies wurde auch im Rahmen der Guideline Revision von der Gruppe der wissenschaftlichen Berater des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Scientific Advisory Group, SAG) in dieser Form bewertet: Aufgrund der Bedeutung des Hinauszögerns einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns des Beginns einer Folgetherapie, die z.B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist aus Sicht der SAG parallel zum Gesamtüberleben eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ein klinisch und patientenrelevanter Endpunkt per se (37).

Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression und der daraus resultierenden Notwendigkeit des Wechsels zu einer u.U. zytotoxischen Folgetherapie mit für die Patienten belastenden und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen ist für die Patienten von unmittelbar großer Relevanz.

Basierend auf den angeführten Argumenten werden das progressionsfreie Überleben sowie die Zeit bis zum zweiten Progress, die Zeit bis zum Therapieabbruch, die Zeit bis zur ersten und die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie als patientenrelevant erachtet.

#### *Validität*

Der Krankheitsprogress kann auf Basis bildgebender Verfahren und standardisierter Auswertungsmethoden objektiv evaluiert werden (38). In der FLAURA-Studie wurde die Krankheitsprogression anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) erkennt das progressionsfreie Überleben als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht (39). Dementsprechend sieht auch die EMA eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens generell als Nutzen für Patienten mit NSCLC an (35, 36). In der Onkologie hat dieser Aspekt einen besonders hohen Stellenwert, um Patienten einen schnelleren Zugang zu neuen und wirksamen Medikamenten zu ermöglichen.

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

### *Operationalisierung*

#### Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur objektiv bestätigten Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)) oder Tod aus jeglichen Gründen ohne Nachweis einer Krankheitsprogression, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit der randomisierten Therapie abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie vor Progress erhielt.

Patienten, die keine Krankheitsprogression erlitten oder zum Zeitpunkt der Analyse verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) zensiert. Patienten, die nach mindestens zwei fehlenden Studienvisiten einen Progress der Erkrankung aufwiesen oder starben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) zensiert. Wenn ein Patient keine auswertbaren Visiten oder keine Daten zur Baseline hatte, wurde dieser an Tag 1 zensiert, sofern der Patient nicht innerhalb von zwei Visiten zur Baseline verstarb. Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte verblindet durch den Prüfarzt. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Komitee (Blinded Independent Central Review (BICR)) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Sensitivitätsanalyse, Abschnitt 4.2.5.4).

#### Zeit bis zum Therapieabbruch

Die Zeit bis zum Therapieabbruch war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Abbruch der randomisierten Therapie oder bis zum Tod. Patienten, die die randomisierte Behandlung zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts weiterführten, wurden zu diesem Datum zensiert. Patienten, die niemals mit der Studienmedikation begonnen hatten, wurden am Datum der Randomisierung zensiert. Die Erhebung des Endpunkts Zeit bis zum Therapieabbruch erfolgte verblindet durch den Prüfarzt.

#### Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Patienten, bei denen nicht bekannt war, ob sie eine erste Folgetherapie erhielten, oder ob sie zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, wurden am letzten bekannten Datum zensiert, an dem sie weder eine Folgetherapie erhalten hatten noch verstorben waren. Die Erhebung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie erfolgte verblindet durch den Prüfarzt.

### Zeit bis zum zweiten Progress

Die Zeit bis zum zweiten Progress war definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und einem radiologischen oder symptomatischen Krankheitsprogress unter einer Folgetherapie, der nach dem ersten objektiv bestätigten Krankheitsprogress (gemäß RECIST (Version 1.1)) festgestellt wurde oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen unter einer Folgetherapie. Verstarb ein Patient unter einer Folgetherapie ohne jeglichen Progress, so wurde dieses Ereignis sowohl als PFS- als auch PFS2-Ereignis dokumentiert. Verstarb ein Patient nach dem ersten Progress, aber vor dem Beginn einer Folgetherapie, entspricht das Datum des Todes dennoch dem Zeitpunkt des zweiten Progresses. Patienten, die nicht verstarben und keinen zweiten Progress unter Folgetherapie erlitten, wurden am letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten und keinen zweiten Progress aufzeigten, zensiert. Die Erhebung des Endpunkts Zeit bis zum zweiten Progress erfolgte verblindet durch den Prüfarzt.

### Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Patienten, bei denen nicht bekannt war, ob sie eine zweite Folgetherapie erhielten, oder ob sie zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, wurden am letzten bekannten Datum zensiert, an dem sie weder eine Folgetherapie erhalten hatten noch verstorben waren. Die Erhebung des Endpunkts Zeit bis zur zweiten Folgetherapie erfolgte verblindet durch den Prüfarzt.

## ***Objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate***

### *Patientenrelevanz*

Die objektive Ansprechrates und die Krankheitskontrollrate stellen patientenrelevante Endpunkte dar, die einen direkten Behandlungseffekt auf den Tumor beschreiben. Die EMA akzeptiert die objektive Ansprechrates als Endpunkt bei der klinischen Evaluation neuer Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC (36). Die effektive Kontrolle der Tumorlast gemessen anhand der objektiven Ansprechrates und der Krankheitskontrollrate ist von immenser Bedeutung für Patienten. Eine zunehmende Raumforderung sowie eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors verursachen eine Vielzahl von Krankheits-symptomen, die die Patienten in ihrem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können (6, 40, 41).

### *Validität*

Endpunkte, die Aussagen über das Tumorwachstum ermöglichen, beruhen in der Regel auf computertomografischen oder magnetresonanztomografischen Aufnahmen. Diese können mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien objektiv ausgewertet werden (38, 42), sodass eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten auch studien-übergreifend gegeben ist.

Anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) wird der Tumorstatus basierend auf dem Ansprechen bewertet als (38):

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

#### *Operationalisierung*

Die Daten wurden gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression erhoben oder die letzte dokumentierte Studienvisite ohne das Vorliegen einer Krankheitsprogression wurde in der Auswertung berücksichtigt. Die Daten wurden verblindet durch den Prüfarzt erhoben. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich via BICR (Sensitivitätsanalyse, Abschnitt 4.2.5.4).

Die Kriterien für die Bestimmung des Gesamtansprechens basierend auf den Studienvisiten und Details zu diesen sind der Publikation Eisenhauer et al. 2009 zu entnehmen (38). Das **beste Gesamtansprechen** (Best Overall Response, BOR) wurde für jeden Patienten basierend auf der Gesamtheit der Ansprechergebnisse zu den Studienvisiten nach den folgenden Kriterien bestimmt:

- **CR**: Mindestens eine Studienvisite mit einem CR vor jeglichem Auftreten einer PD.
- **PR**: Mindestens eine Studienvisite mit einem PR vor jeglichem Auftreten einer PD (Voraussetzungen für PR nicht erfüllt).
- **SD**: Mindestens eine Beurteilung einer SD  $\geq 6$  Wochen nach der Randomisierung (Zeitfenster von sieben Tagen für die Studienvisite erlaubt; entspricht mindestens 35 Tage nach der Randomisierung) und vor jeglichem Auftreten einer PD (Voraussetzungen für CR oder PR nicht erfüllt).
- **PD**: Progression (Voraussetzungen für CR, PR oder SD nicht erfüllt).
- **NE**: Alle anderen Fälle (z.B. Voraussetzungen für CR, PR oder PD nicht erfüllt und ohne SD nach  $>35$  Tagen).

Die **objektive Ansprechrare** war definiert als prozentualer Anteil von randomisierten Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form eines partiellen oder vollständigen Ansprechens.

Die **Krankheitskontrollrate** war definiert als prozentualer Anteil von randomisierten Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von partiellem Ansprechen, vollständigem Ansprechen oder stabilem Erkrankungszustand über einen Zeitraum von  $\geq 6$  Wochen ( $\pm$  sieben Tage in Abhängigkeit von der Studienvisite) vor jeglichem Auftreten einer Progression.

Die Erhebung dieser Endpunkte wurde nur für die randomisierten Therapien, nicht mehr jedoch für die nachfolgenden Antikrebstherapien durchgeführt.

### ***Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Patientenrelevanz*

Es gibt keine spezifische Symptomatik und keine gesicherten diagnostischen Verfahren zur Früherkennung eines Lungenkarzinoms (40). Deshalb werden die meisten Patienten erst in einem bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert, in dem bereits tumorassoziierte Symptome auftreten (41). Zu den häufigsten tumorbedingten Symptomen bei Patienten mit Lungenkrebs zählen z.B. Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Schmerzen und Kachexie (6, 40, 41, 43). Diese Symptome belasten Patienten stark und haben einen negativen Einfluss auf deren gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die langfristige Kontrolle der tumorassoziierten Symptomatik sowie die damit verbundene Aufrechterhaltung der individuellen Lebensqualität über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg sollte dementsprechend ein Haupttherapieziel darstellen.

#### *Validität*

In der FLAURA-Studie wurden die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der von der EORTC entwickelten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 erfasst.

Der EORTC QLQ-C30 ist für onkologische Erkrankungen validiert und wird vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität in der Indikation NSCLC eingesetzt (44-46). Der EORTC QLQ-LC13 hingegen wurde speziell in Ergänzung zum Hauptfragebogen EORTC QLQ-C30 für Lungenkrebs entwickelt und ist in diesem Anwendungsgebiet validiert (47). In Studien mit Patienten, die an einem NSCLC erkrankt sind, wird dieser Fragebogen verwendet, um gezielt die Belastung durch die häufigsten Lungenkrebs-symptome zu erfassen (48, 49).

Der EORTC QLQ-C30 und der EORTC QLQ-LC13 werden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem G-BA zur Bewertung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als valide eingestuft (50-61).

Die Auswertung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfolgte jeweils durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen/Items in eine Skala von 0 bis 100 Punkte übertragen (62).

#### *Operationalisierung*

Der EORTC QLQ-C30 ist der am häufigsten verwendete Lebensqualitätsfragebogen in onkologischen Studien (63). Er umfasst insgesamt 30 Items, die in Form von Multi-Item-Skalen oder als Einzel-Items die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität, sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen (44).

Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

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

Der EORTC QLQ-LC13 besteht aus mehreren Items, welche folgende Symptome erfassen:

- Dysphagie
- Dyspnoe
- Alopezie
- Hämoptyse
- Husten
- Periphere Neuropathie
- Schmerzen im Arm oder in der Schulter
- Schmerzen in anderen Körperteilen
- Schmerzen in der Brust
- Schmerzmedikation
- Wunden im Mund.

Die Werte der einzelnen Skalen liegen zwischen 1 und 4 bzw. nach linearer Transformation zwischen 0 und 100. Positive Veränderungen vom Ausgangswert im globalen Gesundheitsstatus und in den Funktionsskalen zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität und der krankheitsspezifischen Funktionalität an. Negative Veränderungen vom Ausgangswert in den Symptomskalen und Symptomen zeigen eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik an.

Die Datenerhebung der tumor- und therapieassoziierten Symptome mittels des EORTC QLQ-LC13 erfolgte zuerst wöchentlich in den ersten sechs Behandlungswochen, dann alle drei Wochen bis zum zweiten Progress. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome mittels des EORTC QLQ-C30 erfolgte alle sechs Wochen bis zum zweiten Progress. Bei jeder Erhebung wurde die Veränderung im Vergleich zur Baseline für jedes Symptom/jede Skala berechnet.

Folgende Analysen wurden für die oben genannten Skalen/Symptome zum präspezifizierten Zeitpunkt (Woche 36) durchgeführt:

- **Mittlere Veränderung des Scores** im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf: Zu jedem Zeitpunkt bis Woche 36 wurde die Veränderung des jeweiligen Scores zur Baseline ermittelt und die durchschnittliche Veränderung über den gesamten Zeitraum hinweg berechnet. Mittels der daraus errechneten Effektgröße Hedges'  $g$  lässt sich die standardisierte Differenz dieser durchschnittlichen Veränderungen zur Baseline ermitteln.
- **Zeit bis zur Verschlechterung:** Für jede Skala/jedes Symptom wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung bestimmt. Diese war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens zehn Punkte oder bis zum Tod. Bei dem Fehlen von Baselinewerten wurden die Patienten an Tag 1 zensiert.
- **Verbesserungsrate:** Für jede Skala/jedes Symptom wurde die Rate der Symptomverbesserung errechnet. Diese war definiert als Anteil an Patienten mit einer im nachfolgenden Zyklus bestätigten Verbesserung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zur Baseline.

Für den EORTC QLQ-C30 gilt eine Veränderung von mindestens zehn Punkten als klinisch relevanter Unterschied (64). Ebenso wurde für den EORTC QLQ-LC13 der Schwellenwert von zehn Punkten als Kriterium für einen klinisch relevanten Unterschied mehrfach anerkannt vom IQWiG und G-BA (50-53, 56, 57, 65). Im vorliegenden Dossier wird der kleinste relevante Unterschied (Minimal Important Difference, MID) von zehn Punkten als Schwellenwert für die Zeit bis zur Verschlechterung und die Verbesserungsrate verwendet. Dieser ist als Responsekriterium wissenschaftlich sowohl anerkannt als auch geeignet (44-47, 60, 64).

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz bewertet (1).

## ***Unerwünschte Ereignisse***

### *Patientenrelevanz*

Die Relevanz von unerwünschten Ereignissen wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß der Internationalen Harmonisierungskonferenz (International Conference on Harmonisation (ICH)) unterstrichen (66, 67). Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Effekte können z.B. zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patienten führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln wird nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO eine Verringerung von unerwünschten Ereignissen als patientenrelevanter therapeutischer Effekt erachtet (1, 29, 32).

### *Validität*

Unerwünschte Ereignisse wurden nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Version 20.0) zusammengefasst. Die Validität von unerwünschten Ereignissen ist gegeben.

### *Operationalisierung*

In der FLAURA-Studie wurden unerwünschte Ereignisse nach international anerkannten Standards der guten klinischen Praxis (GCP) erfasst. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.0) und für die Einteilung in Schweregrade wurden die CTCAE (Version 4.03) herangezogen. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Ende einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase nach Absetzen der Studienmedikation. Zu den unerwünschten Ereignissen werden sowohl die schwerwiegenden als auch die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gezählt.

Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird oder nicht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand konnte ein Symptom (z.B. Übelkeit, Schmerzen in der Brust), ein Krankheitszeichen (z.B. Tachykardie, vergrößerte Leber) oder ein abnormes Untersuchungsergebnis (z.B. Laborbefunde, Elektrokardiogramm (EKG)) sein.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde definiert als ein unerwünschtes Ereignis, welches während einer Studienphase auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tode
- Ist sofort lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit oder zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit normale Tagesabläufe zu bewältigen
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Jedes unerwünschte oder schwerwiegende unerwünschte Ereignis, welches vor dem Beginn der randomisierten Therapie auftrat, wurde aufgezeichnet und separat berichtet. Jedes unerwünschte oder schwerwiegende unerwünschte Ereignis, welches innerhalb von 28 Tagen nach dem Abbruch der randomisierten Therapie (z.B. letzte Dosis der Studienmedikation oder Therapiewechsel) oder bis zu einem Tag vor Beginn der ersten Folgetherapie mit Osimertinib im Kontrollarm auftrat, wurde als unerwünschtes Ereignis aufgelistet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die nach diesem Zeitraum auftraten, wurden zwar im Sinne der Patientensicherheit weiterhin dokumentiert, jedoch nicht mehr für die vorliegenden Analysen herangezogen.

In diesem Dossier wurden die unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  als Gesamtrate bzw. nach SOC und PT wie folgt dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$
- Unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$  auf Ebene der PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  auf Ebene der PT

- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  auf Ebene der SOC und einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  auf Ebene der PT
- Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  auf Ebene der PT.

Zudem wurden die folgenden, in der FLAURA-Studie aufgeführten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene dargestellt:

- Abdominale Schmerzen
- Anorexie
- Kraftlosigkeit
- Kardiale Effekte (QT)
- Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)
- Diarrhö
- Trockene Mundschleimhaut
- Blutungen
- Leber (hepatisch)
- Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und Pneumonitis
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Nageleffekte
- Übelkeit
- Augeneffekte
- Nieren (renal)
- Hauteffekte
- Haut- und Unterhautgewebskrankungen
- Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt
- Erbrechen.

Folgende Analysen wurden für die oben genannten unerwünschten Ereignisse durchgeführt:

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

## Auswertung der Endpunkte

### *Analysepopulationen*

Die Analysen zu den Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren auf dem FAS. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die in der globalen Rekrutierungsphase (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) randomisiert wurden.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse beruhte auf dem SAS. Dieses umfasst alle randomisierten Patienten (globale Rekrutierungsphase), die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Daten nach dieser Gabe zur Verfügung standen.

### *Darstellung im Dossier*

Die Analyse der Endpunkte erfolgte in der FLAURA-Studie gemäß Statistischem Analyseplan auf Basis der entsprechenden Analysepopulationen.

### *Häufigkeitsauswertungen (ORR, DCR, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, unerwünschte Ereignisse)*

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und den Anteil (%) der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch das OR, das RR und die RD mit 95%-KI und p-Wert dargestellt. Die Effektschätzer OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. Für den Fall, dass <5 Ereignisse in einem Endpunkt eintraten oder das Modell nicht konvergierte, wurde der Firth's Penalized Likelihood Approach verwendet.

### *Time to Event-Auswertungen (OS, PFS, TDT, PFS2, TFST, TSST, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, unerwünschte Ereignisse)*

Für diese ausgewählten Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe und die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive des 95%-KI angegeben. Der Behandlungseffekt wird als HR mit 95%-KI und p-Wert angegeben. Die Berechnung des HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. Zusätzlich zur tabellarischen Darstellung werden Ergebnisse in Form von Kaplan-Meier-Kurven präsentiert.

*Effektstärken (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)*

Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde außerdem die standardisierte Differenz der mittleren Veränderung des Scores im Vergleich zur Baseline mittels MMRM in Form der Effektgröße Hedges' g mit jeweiligem 95%-KI und p-Wert dargestellt. Die tabellarische Darstellung zeigt darüber hinaus die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten mit einem Baseline-Score und mindestens einem weiteren Wert aus den Studienvisiten (n), den Score zur Baseline, die Veränderung bis zur Behandlungswoche 36 sowie die Mittelwertsdifferenz (MWD) inklusive des 95%-KI mit dazugehörigem p-Wert.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz bewertet (1).

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

---

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

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

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt die direkt vergleichende FLAURA-Studie (D5160C00007) vor. Meta-Analysen wurden somit nicht durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Um die Robustheit der Datenerhebung der Krankheitsprogression und des Tumoransprechens durch den Prüfarzt (Primäranalysen) zu überprüfen, wurden folgende, a priori festgelegte Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Progressionsfreies Überleben beurteilt via BICR
- Objektive Ansprechrate beurteilt via BICR
- Krankheitskontrollrate beurteilt via BICR.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

In der FLAURA-Studie waren Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben präspezifiziert (3, 4). In dem vorliegenden Dossier wurden für alle dargestellten patientenrelevanten Endpunkte folgende, präspezifizierte Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter beim Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Raucherstatus (ja vs. nein)

- Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen bei Einschluss (ja vs. nein)
- EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion vs. Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)
- WHO Performance Status (PS) (0 vs. 1)
- EGFR-Status in zirkulierender Tumor-Desoxyribonukleinsäure (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt).

Darüber hinaus wurde das folgende Subgruppenmerkmal post-hoc berechnet:

- Region (Asien vs. Europa vs. Nord-Amerika vs. Rest der Welt (RoW)).

Mögliche Effektmodifikationen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Mittels Likelihood-Quotienten-Test wurde geprüft, ob ein um die Variable „Behandlung\*Subgruppe“ erweitertes Modell statistisch signifikant unterschiedlich zu einem reduzierten Modell ohne diesen Term ist. Resultiert ein p-Wert  $<0,05$ , sind die beiden Modelle statistisch signifikant unterschiedlich. Das erweiterte Modell mit Interaktionsterm besitzt somit einen Informationsmehrwert, sodass von einem relevanten Unterschied in der Subgruppe ausgegangen werden kann.

Wurden somit in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest mit einem p-Wert  $<0,05$  (Beleg) signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt, so wurden im vorliegenden Dossier die Einzelergebnisse dieser Subgruppenanalyse auf Endpunktebene detailliert dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die FLAURA-Studie nicht auf diese Fragestellungen gepowert war und die Aussagekraft der durchgeführten Analysen kritisch zu betrachten ist. Aufgrund eines Ungleichgewichtes zwischen den Subgruppenkategorien, geringer Stichprobengrößen sowie der hohen Anzahl statistischer Analysen ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass für einige Subgruppen eine statistische Signifikanz erreicht wird, obwohl es sich um ein zufälliges Ergebnis ohne klinische Relevanz handelt (1). Aus diesem Grund wurden lediglich Interaktionstests durchgeführt, wenn mindestens zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen und mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren (1). Die für den primären Endpunkt der Studie präspezifizierten Subgruppen (3, 4)

- T790M-Status bei Einschluss (positiv vs. negativ vs. unbekannt) und
- Zentral bestätigte EGFR-Mutation (positiv vs. negativ vs. unbekannt)

werden aufgrund der geringen Gruppengrößen nicht dargestellt (siehe dazu weitere Erläuterungen in Abschnitt 4.3.1.3.2).

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

---

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die vorliegende Fragestellung und die ausgewählte Vergleichstherapie wurde eine direkte Vergleichsstudie der Evidenzstufe Ib (FLAURA-Studie (D5160C00007)) identifiziert. Die Bewertung wurde auf Grundlage dieser Evidenzgüte durchgeführt und auf indirekte Vergleiche verzichtet.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02296125 (D5160C00007; <b>FLAURA</b> )	ja	ja	laufend <sup>a</sup> (Patienten- rekrutierung derzeit eingestellt)	<b>Phase III-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib oder der Kontrolle (Erlotinib oder Gefitinib) erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. DCO für den primären Endpunkt: 12. Juni 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg Osimertinib oral + Placebo oral</li> <li>• Kontrolle 150 mg Erlotinib oral + Placebo oral oder 250 mg Gefitinib oral + Placebo oral</li> </ul>
NCT02856893 (D5162N00006; <b>APPLE</b> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup> (Patienten- rekrutierung)	<b>Phase II-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib oder Gefitinib erfolgt bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Osimertinib-Arm und Gefitinib-Arm 1) oder positivem T790M-Status (Gefitinib-Arm 2). Der Behandlung mit Gefitinib folgt eine Behandlung mit Osimertinib, die ebenfalls bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) fortgeführt wird. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Februar 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib</li> <li>• Gefitinib gefolgt von Osimertinib</li> <li>• Gefitinib gefolgt von Osimertinib</li> </ul>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02151981 (D5160C00003; <b>AURA3</b> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup> (Patienten- rekrutierung derzeit eingestellt)	<b>Phase III-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert.  Die Behandlung mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie (Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed) erfolgt in max. sechs 21-Tage-Zyklen. Darüber hinaus kann Pemetrexed als Erhaltungstherapie gegeben werden. Grundsätzlich erfolgt die Chemotherapie bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert.  DCO für den primären Endpunkt: 15. April 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg Osimertinib oral</li> <li>• Zunächst platinhaltige Kombinationschemotherapie (Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed), anschließend ggf. Erhaltungstherapie mit Pemetrexed i.v. (Therapiewechsel in den Osimertinib-Arm nach Progression)</li> </ul>
NCT02511106 (D5164C00001; <b>ADAURA</b> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup> (Patienten- rekrutierung)	<b>Phase III-Studie:</b> Die Behandlung mit Osimertinib oder Placebo erfolgt bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zu einem begründeten Absetzen der Studienmedikation oder bis zum Abschluss der Behandlung. Die maximale Behandlungsdauer beträgt drei Jahre.  Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Dezember 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg oder 80 mg Osimertinib oral</li> <li>• Placebo oral</li> </ul>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02454933 (D5165C00001; <b>CAURAL</b> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup> (Patienten- rekrutierung derzeit eingestellt)	<b>Phase III-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib oder mit Osimertinib + MEDI4736 kann auch nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) weitergeführt werden, sofern der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. DCO für den primären Endpunkt: 21. August 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg Osimertinib oral + 10 mg/kg MEDI4736 i.v.</li> <li>• 80 mg Osimertinib oral</li> </ul>
NCT02179671 (D4191C00011)	nein	ja	abgeschlossen <sup>a</sup>	<b>Phase II-Studie:</b> Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Monate. DCO für den primären Endpunkt: Juni 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 mg Gefitinib oral gefolgt von 10 mg/kg MEDI4736 i.v.</li> <li>• 80 mg Osimertinib oral gefolgt von 10 mg/kg MEDI4736 i.v.</li> <li>• 75 mg Selumetinib oral + 75 mg/m<sup>2</sup> KOF Docetaxel i.v. gefolgt von 10 mg/kg MEDI4736 i.v.</li> <li>• 10 mg/kg Tremelimumab i.v. gefolgt von 10 mg/kg MEDI4736 i.v.</li> </ul>
NCT02971501 (D5162L00020; ESR-16-12513)	nein	ja	laufend <sup>a</sup> (Patienten- rekrutierung)	<b>Phase II-Studie:</b> Die maximale Behandlungsdauer beträgt 24 Monate <sup>a</sup> . DCO für den primären Endpunkt: 1. Juli 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib oral</li> <li>• Osimertinib oral + Bevacizumab i.v.</li> </ul>
NCT03133546 (D5162C00015; <b>BOOSTER</b> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup> (Patienten- rekrutierung)	<b>Phase II-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer. DCO für den primären Endpunkt: Mai 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib</li> <li>• Osimertinib + Bevacizumab</li> </ul>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02163733 (D5160C00009)	nein	ja	laufend <sup>a</sup> (zurzeit keine Patientenrekrutierung)	<b>Phase I-Studie:</b> Part A: Die Behandlungsdauer beträgt 15 Tage. Part B: Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Monate.	Part A: <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg Osimertinib oral; Nüchternperiode vor und nach der Gabe</li> <li>80 mg Osimertinib oral vor einer Mahlzeit</li> </ul> Part B: <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg Osimertinib oral</li> </ul>
NCT03122717 (D5162L00005; ESR-15-11170)	nein	ja	laufend <sup>a</sup> (Patientenrekrutierung)	<b>Phase I-Studie:</b> Die maximale Behandlungsdauer beträgt 36 Monate <sup>a</sup> . DCO für den primären Endpunkt: April 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osimertinib (Dosisreduktion) + Gefitinib</li> <li>Osimertinib (Dosisescalation) + Gefitinib</li> </ul>
JPRN-UMIN000024438 (D5160L00004; ESR-15-11713)	nein	ja	laufend <sup>b</sup> (Patientenrekrutierung)	<b>Phase II-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg Osimertinib oral</li> <li>80 mg Osimertinib oral + AUC5 Carboplatin + 500 mg/m<sup>2</sup> Pemetrexed</li> </ul> Erhaltungstherapie: 80 mg Osimertinib oral + 500 mg/m <sup>2</sup> Pemetrexed
JPRN-UMIN000023761 (D5160L00003; ESR-15-11552)	nein	ja	laufend <sup>b</sup> (Patientenrekrutierung)	<b>Phase I/II-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osimertinib</li> <li>Osimertinib + Bevacizumab</li> </ul>
D5160C00028 (ESR-14-10637)	nein	ja	laufend <sup>c</sup>	<b>Phase II-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osimertinib</li> <li>Erlotinib</li> </ul>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D5160C00040 (ESR-15-11097)	nein	ja	laufend <sup>c</sup>	<b>Phase II-Studie:</b> Die Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen nach Ansprechen.	Induktionsphase: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg Osimertinib</li> </ul> Post-Induktionsphase: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib + Radiotherapie unter Reevaluation einer Operation.</li> <li>• Platinhaltige Chemoradiotherapie unter Reevaluation einer Operation</li> </ul>
JPRN-UMIN000030206 (D5160L00036; ESR-16-12346)	nein	ja	laufend <sup>c</sup>	<b>Phase II-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib</li> <li>• Osimertinib + Bevacizumab</li> </ul>
NCT03410043 (D5162L00024; ESR-17-12742)	nein	ja	laufend <sup>c</sup>	<b>Phase II-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib</li> <li>• Osimertinib + Konsolidierungstherapie</li> </ul>
NCT03497767 (D5160C00055; ESR-17-12872)	nein	ja	laufend <sup>c</sup>	<b>Phase II-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib</li> <li>• Osimertinib + stereotaktische Radiochirurgie</li> </ul>
ESR-17-13033	nein	ja	laufend <sup>c</sup>	<b>Phase II-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib</li> <li>• Osimertinib + stereotaktische Radiochirurgie</li> </ul>
ESR-17-13283	nein	ja	laufend <sup>c, d</sup>	<b>Phase II-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib</li> <li>• Osimertinib + Carboplatin + Pemetrexed</li> </ul>

a: Angaben gemäß clinicaltrials.gov (Abrufdatum: 03.05.2018).

b: Angaben gemäß ICTRP (Abrufdatum: 03.05.2018).

c: Angaben gemäß AZ-interner Datenbankeinträge.

d: Der Status der Studie ist „on hold“.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Stand der Information: 03.05.2018

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

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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
NCT02856893 (D5162N00006; <b>APPLE</b> )	Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT02151981 (D5160C00003; <b>AURA3</b> )	Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT02511106 (D5164C00001; <b>ADAURA</b> )	Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT02454933 (D5165C00001; <b>CAURAL</b> )	Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT02179671 (D4191C00011)	Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT02971501 (D5162L00020; ESR-16-12513)	Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT03133546 (D5162C00015; ESR-15-11666; <b>BOOSTER</b> )	Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT02163733 (D5160C00009)	Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT03122717 (D5162L00005; ESR-15-11170)	Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
JPRN-UMIN000024438 (D5160L00004; ESR-15-11713)	Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien.
JPRN-UMIN000023761 (D5160L00003; ESR-15-11552)	Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien.
D5160C00028 (ESR-14-10637)	Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien.
D5160C00040 (ESR-15-11097)	Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
JPRN-UMIN000030206 (D5160L00036; ESR-16-12346)	Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT03410043 (D5162L00024; ESR-17-12742)	Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
NCT03497767 (D5160C00055; ESR-17-12872)	Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
ESR-17-13033	Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
ESR-17-13283	Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

**4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

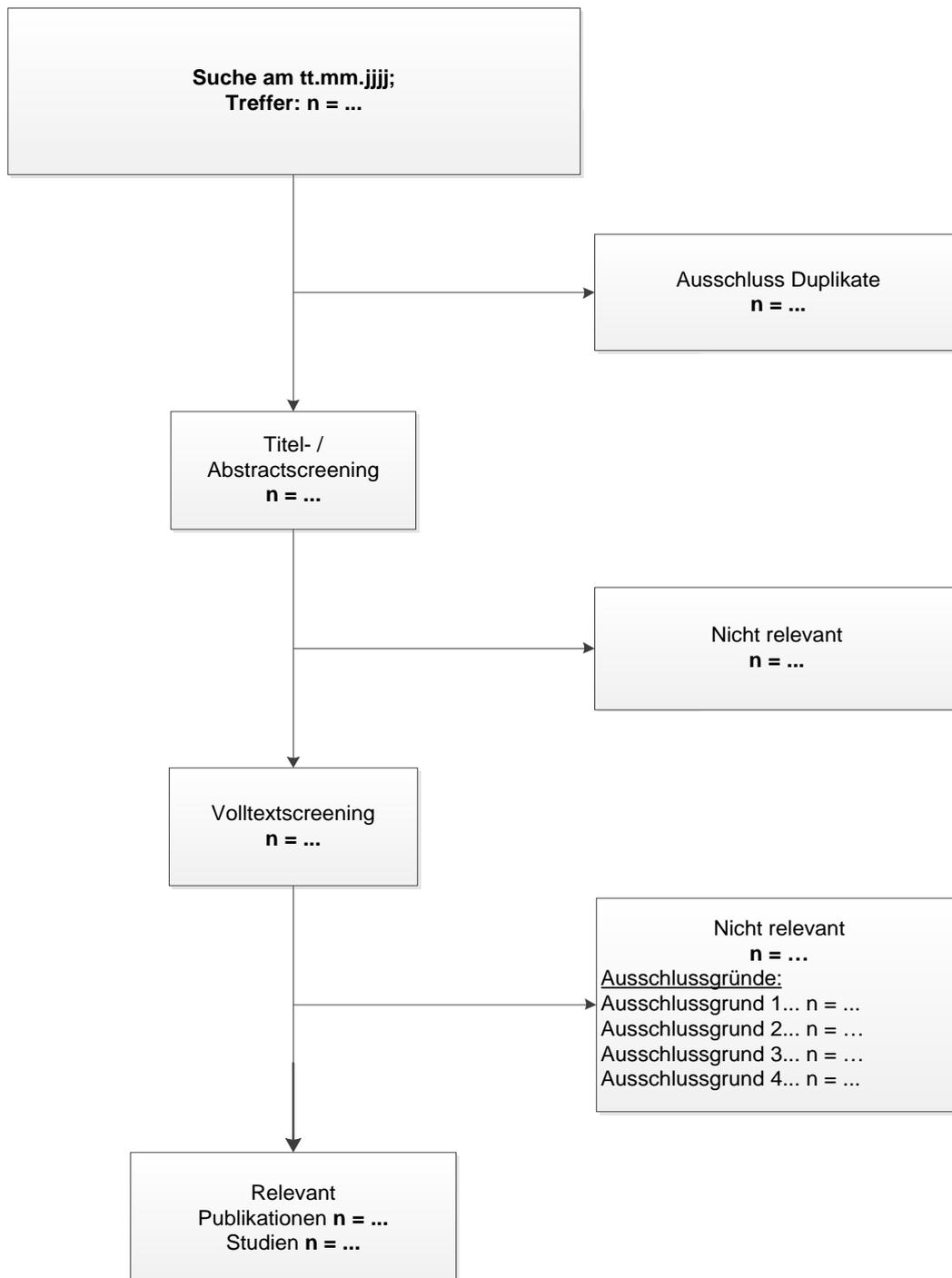


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

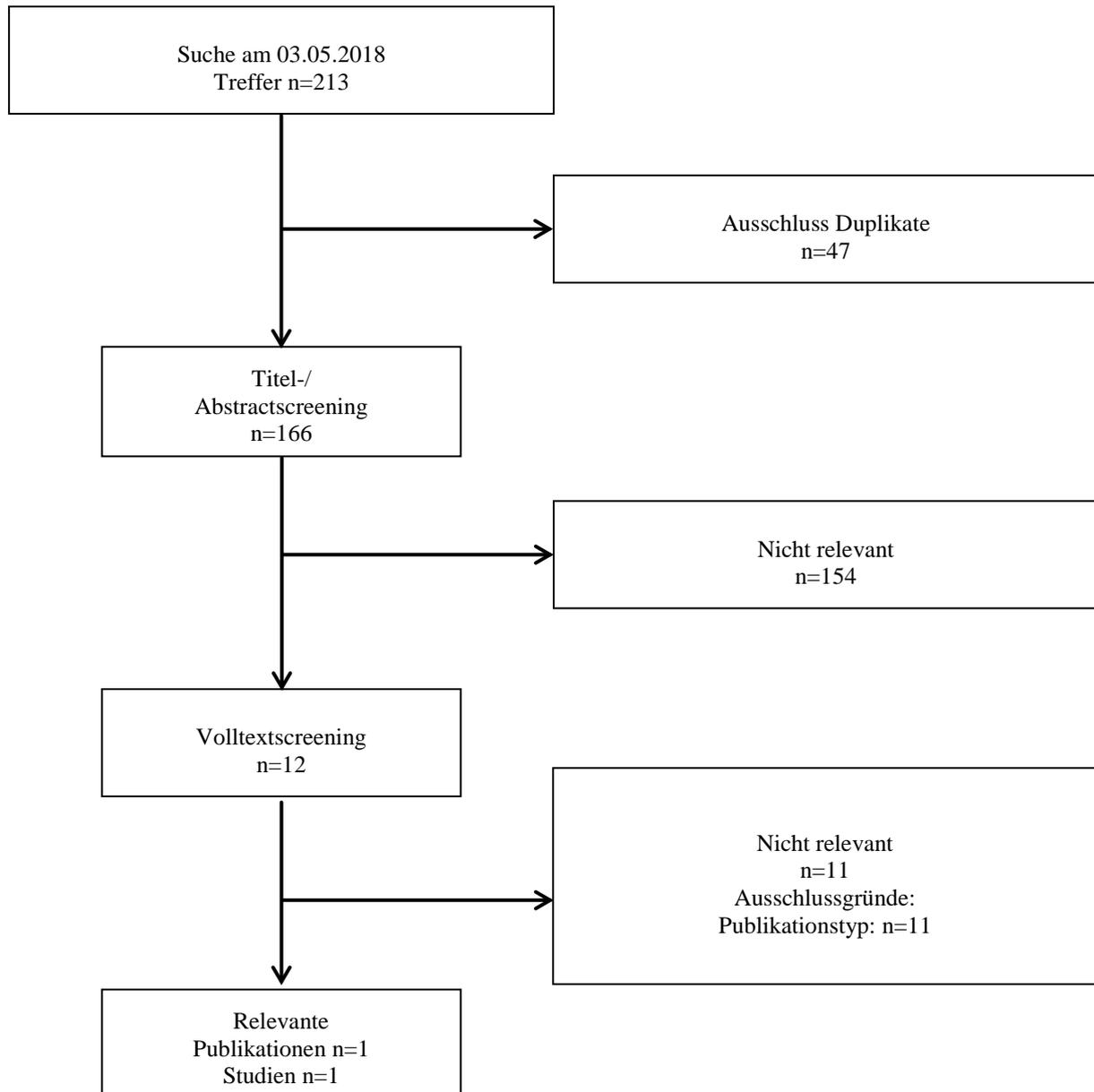


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Osimertinib - Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Osimertinib erfolgte am 03.05.2018 und erzielte insgesamt 213 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=47) wurden Titel und Zusammenfassung (Abstract) der verbleibenden 166 Publikationen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Hierbei wurden 154 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Zur Bewertung der zwölf übrigen Publikationen wurde der Volltext gesichtet. Es wurden elf Publikationen basierend auf dem Volltext ausgeschlossen.

In der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine Publikation zu einer randomisierten und kontrollierten Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert:

*Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2018;378(2):113-25.*

Dies ist die Publikation zu der FLAURA-Studie. Es ergeben sich somit aus der bibliographischen Literaturrecherche keine Studien, die zusätzlich zur FLAURA-Studie in die Bewertung eingeschlossen werden konnten.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
NCT02296125 (D5160C00007; <b>FLAURA</b> )	clinicaltrials.gov (68) EU-CTR (69) ICTRP (70)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03.05.2018

**4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend.						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
NCT02296125 (D5160C00007; <b>FLAURA</b> )	ja	ja	nein	ja (4)	clinicaltrials.gov (68) EU-CTR (69) ICTRP (70)	ja (5)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FLAURA	Randomisierte, doppelt verblindete, Double-Dummy, parallele, aktivkontrollierte, multizentrische Phase III-Studie.  <u>Therapiewechsel</u> Kontrollarm (Erlotinib oder Gefitinib): Behandlung mit Osimertinib nach objektiv bestätigter Krankheitsprogression und bestätigter T790M-Resistenzmutation durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen des <i>EGFR</i> -Gens.	Osimertinib: n=279  Kontrolle (Erlotinib oder Gefitinib): n=277	<b>Screeningphase:</b> 28 d  <b>Behandlungsphase:</b> <u>Osimertinib:</u> bis zur Krankheitsprogression oder so lange die Behandlung trotz Krankheitsprogression für den Patienten mit einem Vorteil verbunden ist.  <u>Kontrolle (Erlotinib oder Gefitinib):</u> bis zur Krankheitsprogression oder so lange die Behandlung trotz Krankheitsprogression für den Patienten mit einem Vorteil verbunden ist.  <b>Safety-Follow-up-Phase:</b> 28 d (+7 d)  <b>Weitere Nachbeobachtung (Post-Treatment Follow-up):</b> Nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bzgl. OS und Auftreten einer Progression und PFS2 (alle sechs Wochen) (Tabelle 4-9).	<b>Studienzentren:</b> 132 Zentren aus 29 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, UK, Ukraine, Ungarn, USA, Vietnam.  <b>Zeitraum:</b> 12/2014 - 06/2017 (DCO der Primäranalyse)	<b>Primärer Endpunkt:</b> PFS  <b>Sekundäre patientenrelevante Endpunkte:</b> OS, ORR, DCR, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik, Sicherheit/Verträglichkeit  <b>Explorative patientenrelevante Endpunkte:</b> TDT, PFS2, TFST, TSST

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                      Quelle: Studienbericht FLAURA (4).</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1 <sup>a</sup>	Arm 2 <sup>a</sup>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
FLAURA	<u>Osimertinib:</u> 80 mg (p.o) Osimertinib und Erlotinib bzw. Gefitinib-Dummy (Komparator- passendes Placebo) (p.o.) einmal täglich	<u>Kontrolle:</u> 150 mg (p.o.) Erlotinib oder 250 mg (p.o.) Gefitinib sowie Osimertinib-Dummy (Osimertinib- passendes Placebo) (p.o.) einmal täglich.	<p><b>28-tägige Screeningphase:</b> Sämtliche Behandlungen wurden während der Screeningphase (innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn) in dem CRF erfasst.</p> <p><b>Behandlungsphase:</b> Die Behandlung fand in Zyklen à 21 Tage bis zum Auftreten einer objektiv bestätigten Progression durch den Prüfarzt, bis zur Erfüllung eines Kriteriums zum Behandlungsabbruch oder bis der Patient unter einer bestätigten Progression keinen Vorteil mehr hatte, statt.</p> <p><u>Osimertinib:</u> Einmal tägliche Einnahme von Osimertinib als Tablette; mit oder ohne Essen. Die Dosis von Osimertinib konnte aufgrund von Toxizitäten unterbrochen werden. Anschließend konnte die Dosis von Osimertinib basierend auf den folgenden Umständen auf 40 mg/d reduziert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> und/oder</li> <li>- Inakzeptable Toxizität, welche nicht der untersuchten Erkrankung zugeschrieben werden kann und vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiert angesehen wurde.</li> </ul> <p><u>Kontrolle (Erlotinib oder Gefitinib):</u> Einmal tägliche Einnahme von Erlotinib oder Gefitinib als Tablette. Die Dosis von Erlotinib konnte basierend auf den folgenden Umständen auf 100 mg/d reduziert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> und/oder</li> <li>- Inakzeptable Toxizität, welche nicht der untersuchten Erkrankung zugeschrieben werden kann und vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiert angesehen wurde.</li> </ul> <p>Eine Reduktion der Gefitinib-Dosis konnte nicht erfolgen, jedoch wurde die Absicht des Arztes, eine Reduktion vorzunehmen, in dem CRF vermerkt.</p>

Studie	Arm 1 <sup>a</sup>	Arm 2 <sup>a</sup>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			<p><u>Gründe für einen Therapieabbruch:</u> Die Therapie konnte unter folgenden Umständen beendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entscheidung des Patienten</li> <li>- Unerwünschtes Ereignis</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- Schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll</li> <li>- Behandlung wurde fehlerhaft begonnen</li> <li>- Objektive Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) oder es liegt kein klinischer Nutzen mehr für den Patienten vor</li> <li>- Korneale Ulzeration oder ILD.</li> </ul> <p><u>Begleitbehandlungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Andere Antikrebstherapien, andere Studienmedikationen oder Radiotherapie waren unter der Gabe der Studienmedikation nicht erlaubt.</li> <li>- Prämedikationen waren nach der ersten Gabe der Studienmedikation erlaubt, aber nicht davor. Diese umfassen die durch den Prüfarzt angewiesene Behandlung von Durchfall, Übelkeit und Erbrechen.</li> <li>- Bluttransfusionen waren zu jedem Zeitpunkt der Studie erlaubt.</li> <li>- G-CSF sollte nicht prophylaktisch während Zyklus 1 angewendet werden. Die anschließende prophylaktische Anwendung konnte nach Absprache mit dem Arzt des Studienteams von AstraZeneca erwogen werden.</li> <li>- Patienten konnten Kortikosteroide und/oder Bisphosphonate für die Behandlung von Knochenmetastasen erhalten. Solange zur Bewertung herangezogene Läsionen nicht beeinflusst wurden, konnten schmerzhafte Knochenmetastasen mit einer palliativen Radiotherapie behandelt werden.</li> <li>- Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiemetika), sollten vermieden werden.</li> </ul>

Studie	Arm 1 <sup>a</sup>	Arm 2 <sup>a</sup>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			<p><b>Therapiewechsel:</b></p> <p>Die Patienten im Kontrollarm konnten nach objektiv bestätigter Krankheitsprogression durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) während der Behandlungsphase oder innerhalb von 28 Tagen nach Abbruch der randomisierten Therapie eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Krankheitsprogression vor der Entblindung des Patienten via BICR bestätigt wurde und</li> <li>- Der Tumor eine T790M-Mutation nachfolgend einer Progression aufwies und</li> <li>- Der Patient nach Abbruch der randomisierten Therapie noch keine Folgetherapie erhalten hatte.</li> </ul> <p>Dafür musste die Zuteilung des Patienten zur Prüfmedikation durch den Prüfarzt eingesehen werden (Entblindung).</p> <p><b>Safety-Follow-up-Phase:</b></p> <p>Bei dauerhaftem Abbruch der Studienmedikation folgte eine 28-tägige Safety-Follow-up-Phase, um bestehende UE nachzuverfolgen und neue, in diesem Zeitraum aufgetretene UE zu erfassen (Telefonischer Kontakt 28 Tage (+7 Tage) nach Abbruch der Studienmedikation). Sämtliche Begleitbehandlungen, die bis zu 28 Tage nach Beenden der Studienmedikation oder bis zum Progress (welches Ereignis auch später eintrat) verabreicht wurden, wurden in dem CRF erfasst. Anschließend wurden nur noch die nachfolgenden Antikrebsbehandlungen in dem CRF dokumentiert. Jedes UE oder SUE, welches innerhalb von 28 Tagen nach dem Abbruch der randomisierten Therapie (z.B. letzte Dosis der Studienmedikation oder Therapiewechsel) oder einem Tag vor Beginn der ersten Folgetherapie mit Osimertinib im Kontrollarm auftrat, wurde dabei im Detail aufgelistet.</p> <p><b>Weitere Nachbeobachtung (Post-Treatment Follow-up):</b></p> <p>Nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bzgl. OS, Auftreten einer Progression und PFS2 (alle sechs Wochen).</p>

Studie	Arm 1 <sup>a</sup>	Arm 2 <sup>a</sup>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			<p><u>Post-Treatment Progression-Follow-up:</u> Bei Patienten mit Therapieabbruch vor einer objektiv bestätigten Krankheitsprogression wurde der Tumorstatus in den ersten 18 Monaten weiterhin alle sechs Wochen und nachfolgend alle zwölf Wochen bis zum Auftreten einer bestätigten Progression nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt.</p> <p><u>Post-Treatment Survival-Follow-up:</u> Bei einem Therapieabbruch nach objektiv bestätigter Progression folgte eine Post-Progression Survival-Follow-up-Phase, in der alle sechs Wochen Informationen zum Überlebensstatus des Patienten dokumentiert wurden.</p> <p>Sämtliche Begleitbehandlungen, die bis zu 28 Tage nach Beenden der Studienmedikation oder bis zum Progress (welches Ereignis auch später eintrat) verabreicht wurden, wurden in dem CRF erfasst. Anschließend wurden nur noch die nachfolgenden Antikrebsbehandlungen in dem CRF dokumentiert.</p>
<p>a: Double-Dummy-Verfahren Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht FLAURA (4).</p>			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	FLAURA	
	Osimertinib	Kontrollarm
<b>Demografische Angaben</b>		
<b>Anzahl Studienteilnehmer N</b>	279	277
<b>Alter (Jahre) Median (Min, Max)</b>	64,0 (26, 85)	64,0 (35, 93)
<b>Altersgruppen (Jahre) N (%)</b>		
<50 Jahre	32 (11,5)	37 (13,4)
≥50-<65 Jahre	121 (43,4)	108 (39,0)
≥65-<75 Jahre	90 (32,3)	89 (32,1)
≥75 Jahre	36 (12,9)	43 (15,5)
<b>Geschlecht N (%)</b>		
Männlich	101 (36,2)	105 (37,9)
Weiblich	178 (63,8)	172 (62,1)

Parameter	FLAURA	
	Osimertinib	Kontrollarm
<b>Ethnie N (%)</b>		
Weiß	101 (36,2)	100 (36,1)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	2 (0,7)	2 (0,7)
Asiatisch	174 (62,4)	173 (62,5)
Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,4)	1 (0,4)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (0,4)	1 (0,4)
<b>Abstammung N (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch (nicht chinesisch oder japanisch)	77 (27,6)	94 (33,9)
Chinesisch	32 (11,5)	24 (8,7)
Japanisch	65 (23,3)	55 (19,9)
Andere	103 (36,9)	104 (37,5)
Unbekannt	2 (0,7)	0 (0,0)
<b>Raucherstatus N (%)</b>		
Nie geraucht	182 (65,2)	175 (63,2)
Ehemaliger Raucher	89 (31,9)	93 (33,6)
Aktiver Raucher	8 (2,9)	9 (3,2)
<b>Krankheitscharakteristika</b>		
<b>WHO PS N (%)</b>		
0	112 (40,1)	116 (41,9)
1	167 (59,9)	160 (57,8)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,4)
<b>Krankheitsstadium zur Baseline N (%)</b>		
Metastasierend	264 (94,6)	262 (94,6)
Nur lokal fortgeschritten	14 (5,0)	15 (5,4)
Unbekannt	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>ZNS-Metastasen zur Baseline N (%)</b>		
Ja	53 (19,0)	63 (22,7)
Nein	226 (81,0)	214 (77,3)

Parameter	FLAURA	
	Osimertinib	Kontrollarm
<b>Extrathorakale, viszerale Metastasen N (%)</b>		
Ja	94 (33,7)	103 (37,2)
Nein	185 (66,3)	174 (62,8)
<b>EGFR-Mutationen (lokal oder zentral getestet) N (%)</b>		
Exon 19 Deletion	175 (62,7)	174 (62,8)
Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation	104 (37,3)	103 (37,2)
<b>Tumorgröße zur Baseline in mm Median (Min, Max)</b>	47,5 (10, 207)	50,0 (10, 176)
<b>Tumorgröße zur Baseline in mm nach Gruppen N (%)</b>		
<40	111 (39,8)	104 (37,5)
40-<80	102 (36,6)	107 (38,6)
80-<120	52 (18,6)	49 (17,7)
≥120	13 (4,7)	17 (6,1)
Unbekannt	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Angaben zu vorangegangenen Therapien</b>		
<b>Vorherige krankheitsbezogene Therapien<sup>a</sup> N (%)</b>		
Strahlentherapie	47 (16,8)	57 (20,6)
Immuntherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Zytotoxische Chemotherapie	21 (7,5)	16 (5,8)
Systemische Therapie	8 (2,9)	8 (2,9)
Andere	1 (0,4)	2 (0,7)
<p>a: Insgesamt erhielten 77 Patienten unter Osimertinib (27,6%) und 83 Patienten im Kontrollarm (30,0%) eine vorherige krankheitsbezogene Therapie. Von diesen Patienten erhielten 76 Patienten unter Osimertinib (27,2%) und 81 Patienten im Kontrollarm (29,2%) erlaubte adjuvante oder neoadjuvante Therapien, sodass sie behandlungsnaiv bzgl. des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC waren. Drei Patienten (Osimertinib: 2 Patienten (0,7%); Kontrollarm: 1 Patient (0,4%)) erhielten eine vorangegangene Antikrebstherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Studienbericht FLAURA (4).</p>		

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

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die FLAURA-Studie (D5160C00007) ist eine doppelt verblindete, randomisierte und aktivkontrollierte Phase III-Vergleichsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm (Erlotinib oder Gefitinib) in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer aktivierenden Mutation (Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation) des *EGFR*-Gens untersucht wurden (Tabelle 4-8).

Die globale Rekrutierungsphase der multizentrischen FLAURA-Studie ist abgeschlossen. Im vorliegenden Dossier werden Daten basierend auf dem Datenschnitt zum 12.06.2017 (DCO1) dargestellt. Zusätzlich zum präspezifizierten DCO1 vom 12.06.2017 wurde ein sogenanntes „90 Day Safety Update“ (90 DSU) zur Vorlage bei der FDA durchgeführt. Dieser nicht präspezifizierte Datenschnitt vom 25.09.2017 enthält ausschließlich Daten zur Sicherheit von Osimertinib. Die Ergebnisse des 90 DSU bestätigen das bereits im DCO1 erzielte beträchtliche Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib in der Nutzendimension Sicherheit. Da sich der Zeitpunkt der beiden Datenschnitte nur um rund drei Monate unterscheidet, ergibt sich hieraus kein relevanter Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse. Da zum DCO1 patientenrelevante Ergebnisse für alle Nutzendimensionen vollumfänglich vorliegen, wird dieser zur Ableitung des Zusatznutzens von Osimertinib herangezogen.

Die FLAURA-Studie wurde auf das FAS, welches alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase umfasst, gepowert. Die Auswertungen der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität beruhen auf dem FAS. Das FAS besitzt eine ausreichend große Fallzahl um valide Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Die Auswertung der Nutzendimension unerwünschte Ereignisse beruht auf dem SAS, welches alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Daten nach dieser Gabe zur Verfügung standen, umfasst. In der FLAURA-Studie sind die Fallzahlen von FAS und SAS identisch, sodass auch die Aussagen auf Basis des SAS vollumfänglich aussagekräftig sind (2-4).

Für den Einschluss in die FLAURA-Studie mussten die Patienten  $\geq 18$  Jahre alt sein (in Japan  $\geq 20$  Jahre) und ein pathologisch bestätigtes Adenokarzinom der Lunge (Rezidiv nach vorangegangener Resektion oder neu diagnostiziert in Stadium IIIB/IV) sowie eine nachgewiesene Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation des *EGFR*-Gens aufweisen. Die Patienten mussten zudem behandlungsnaiv bezüglich des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC sowie zur Erstlinienbehandlung mit Erlotinib oder Gefitinib geeignet sein. Des Weiteren durfte eine kurative Operation oder Strahlentherapie für den Patienten keine geeignete Therapie darstellen. Zu Behandlungsbeginn sollten die Patienten einen WHO PS von 0 oder 1 aufweisen (Tabelle 4-10) (2-4).

Patienten im Osimertinib-Arm erhielten einmal täglich 80 mg Osimertinib (p.o.) (Tabelle 4-9), im Kontrollarm einmal täglich 150 mg Erlotinib (p.o.) oder 250 mg Gefitinib (p.o.). Da sich die Tabletten untereinander in ihrem Aussehen unterscheiden, wurde den Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich jeweils ein Komparator-passendes bzw. Osimertinib-passendes Placebo (Double-Dummy) einmal täglich verabreicht (p.o.). Die Randomisierung zu Osimertinib oder zum Kontrollarm erfolgte stratifiziert nach Mutationsstatus (Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen) sowie ethnischer Abstammung (asiatisch oder nicht-asiatisch) im Zuteilungsverhältnis 1:1 mithilfe eines zentralen interaktiven Dialogsystems (Interactive Web Response System (IWRS) oder Interactive Voice Response System (IVRS)). Welche Kontrolle (Erlotinib oder Gefitinib) ein Patient erhielt, wurde zentrenweise entschieden. Diese Entscheidung wurde vor Einbezug in die Studie getroffen und basierte auf der Präferenz des jeweiligen Zentrums oder den Implikationen der jeweiligen nationalen Zulassungsbeschränkungen (4).

Die Behandlung mit Osimertinib bzw. mit der Kontrolle erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zur Erfüllung eines Kriteriums zum Therapieabbruch oder solange die Behandlung trotz Krankheitsprogression für den Patienten mit einem Vorteil verbunden war (Tabelle 4-9). Nach einer objektiv durch den Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) konnten die Patienten des Kontrollarms mit einer T790M-Resistenzmutation während der Behandlungsphase oder innerhalb von 28 Tagen nach Abbruch der randomisierten Therapie eine protokollkonforme Folgetherapie mit Osimertinib erhalten (Tabelle 4-9). Die Zuteilung des Patienten zur Prüfmedikation konnte in diesem Fall durch den Prüfarzt eingesehen werden. Bis zum vorliegenden, präspezifizierten Datenschnitt (DCO1) erhielten 48 Patienten (17,3%) des Kontrollarms eine protokollkonforme Folgetherapie mit Osimertinib in der Zweitlinie, weitere sieben Patienten (2,5%) erhielten Osimertinib in der Zweitlinie außerhalb dieser Möglichkeit. In der Drittlinie wurden ebenfalls sieben Patienten (2,5%) des Kontrollarms mit Osimertinib behandelt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm je nach Operationalisierung der einzelnen Endpunkte in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

Der primäre Endpunkt der FLAURA-Studie war das progressionsfreie Überleben auf Basis der FAS-Population. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die objektive Ansprechrates, die Krankheitskontrollrate, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik sowie die unerwünschten Ereignisse erhoben. Darüber hinaus wurden die explorativen Endpunkte Zeit bis zum Therapieabbruch, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zum zweiten Progress und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie untersucht. Im Rahmen der FLAURA-Studie wurden zudem weitere sekundäre und explorative Endpunkte erhoben, die in Anhang 4-E gelistet sind (2-4).

Die Studienpopulation ist in den demographischen (u.a. Alter und Geschlecht) sowie in den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika (u.a. WHO PS und Krankheitsstadium) mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar. Dies belegt ein Abgleich mit dem Bericht des RKI „Krebs in Deutschland“ und aktuellen, in Deutschland durchgeführten Beobachtungsstudien (Tabelle 4-10) (77-80). Die FLAURA-Studie wurde in 132 Studienzentren unter anderem in Deutschland und in weiteren europäischen Ländern (Belgien, Frankreich, Italien, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich (UK)) sowie in den Vereinigten Staaten (USA), Kanada, Australien und Asien durchgeführt (Tabelle 4-8, Anhang 4-E) (4). Es wird daher davon ausgegangen, dass die beobachteten klinischen Effekte der FLAURA-Studie auch in der deutschen Zielpopulation in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FLAURA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial der FLAURA-Studie als niedrig eingestuft (2-5). Die adäquate Randomisierung auf beide Studienarme erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 mithilfe eines zentralen interaktiven Dialogsystems (IWRS oder IVRS) und war stratifiziert nach Mutationsstatus (Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen des *EGFR*-Gens) sowie ethnischer Abstammung (asiatisch oder nicht-asiatisch). Auf Basis der eingesetzten Randomisierungsmethodik besitzen beide Studienarme vergleichbare Patientencharakteristika, sodass dieser Faktor als potentielle Störgröße ausgeschlossen werden kann und daraus keine Verzerrung resultiert.

Die Patienten und Prüfarzte waren bezüglich der Behandlung verblindet. Die Verblindung sollte im Studienverlauf so lange aufrechterhalten werden, bis eine medizinische Notwendigkeit oder andere Gründe eine Entblindung des Arztes und des Patienten zur Folge hatten, um die Ergebnisse möglichst unverzerrt darzustellen. Nach bestätigter Krankheitsprogression via BICR konnte die Zuteilung des Patienten zur Prüfmedikation dementsprechend durch den Prüfarzt eingesehen werden. Patienten des Kontrollarms mit einer T790M-Resistenzmutation konnten während der Behandlungsphase oder innerhalb von 28 Tagen nach Abbruch der randomisierten Therapie eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten. Falls Patient und Prüfarzt nach bestätigter Krankheitsprogression entblindet wurden und diese Resistenzmutation nicht ursächlich für die Krankheitsprogression war, durfte die randomisierte Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib nicht wiederaufgenommen werden. Dies gewährleistet eine unverzerrte Berichterstattung. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine Folgetherapie mit Osimertinib (Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer bewertungsrelevanten Verzerrung der Gesamtergebnisse durch eine Folgetherapie mit Osimertinib im Kontrollarm ausgegangen. Beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation handelt es sich um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie (6, 72-76). Die Ergebnisse der FLAURA-Studie würden sich bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage nicht verändern, da keine relevante Verzerrung vorliegt.

Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Bei Durchsicht der Studienunterlagen fanden sich keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte, sodass die Daten der FLAURA-Studie als valide und hochwertig anzusehen sind.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nutzendimension	Mortalität	Morbidität	HRQoL	Sicherheit
<b>Studie FLAURA</b>				
<b>Erhoben anhand der Endpunkte</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	ja			
<b>Morbidität</b>				
Progressionsfreies Überleben		ja		
Zeit bis zum Therapieabbruch		ja		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie		ja		
Zeit bis zum zweiten Progress		ja		
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie		ja		
Objektive Ansprechrate		ja		
Krankheitskontrollrate		ja		
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Einzelsymptome)		ja		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b>				
HRQoL (EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheits- status, EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)			ja	
<b>Sicherheit</b>				
Unerwünschte Ereignisse				ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				ja
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen				ja
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq 3$				ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene				ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

**4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) - RCT**

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<b>Gesamtüberleben</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten mit unbekanntem Status wurden basierend auf dem letzten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert.</li> <li>• <u>Erhebung:</u> Verblindet durch den Prüfarzt</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> FAS</li> <li>• <u>Analysemethode:</u> Kaplan-Meier-Methode (grafisch) Cox-Proportional Hazards Modell</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	Ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft (2-5). Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte verblindet, sodass dem Prüfarzt und dem Patienten keine Kenntnisse der jeweiligen Behandlung vorlagen. Das Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Auswertung auf der FAS-Population beruht und alle randomisierten Patienten (N=556) umfasst. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und es wurde ein IDMC eingerichtet, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. Nach einer Krankheitsprogression und bestätigter T790M-Resistenzmutation konnten Patienten des Kontrollarms eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten. Dafür konnte der Prüfarzt die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur randomisierten Medikation einsehen. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine Folgetherapie mit Osimertinib (Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib als Folgetherapie, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
FLAURA	279	58 (20,8)	NC [NC; NC]	277	83 (30,0)	NC [NC; NC]	0,63 [0,45; 0,88]	0,006

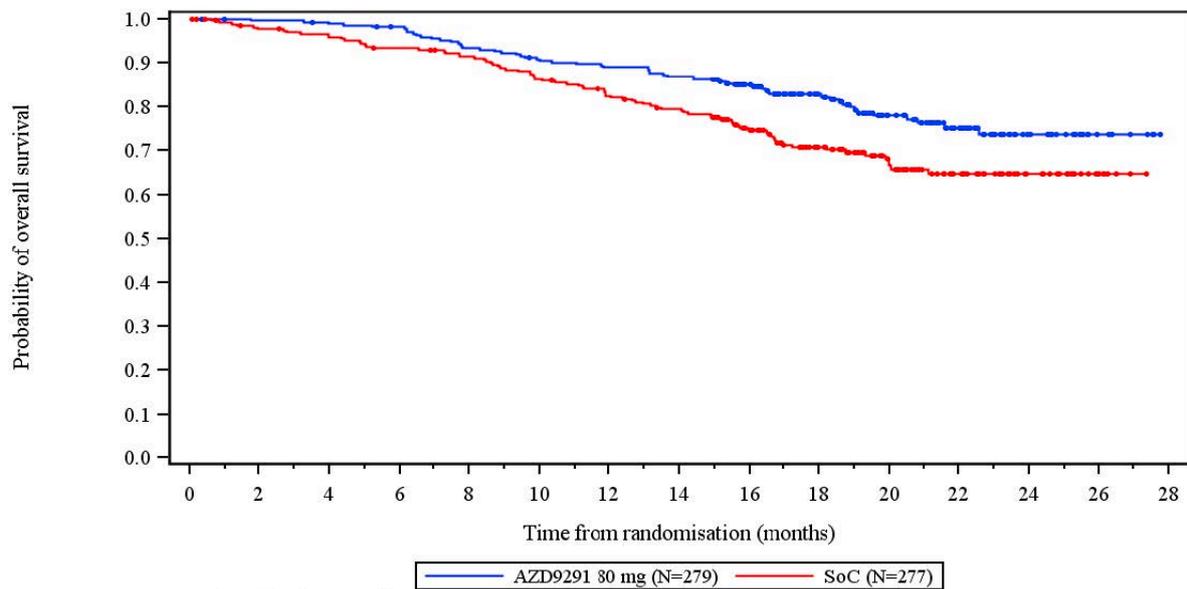
a: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set

Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (Tabelle 4-15). Die Osimertinib-Therapie führt zu einer Reduktion des Sterberisikos um 37% im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,006). Im Osimertinib-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 20,8% der Patienten im Vergleich zu 30,0% der Patienten im Kontrollarm verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der Studienarme erreicht.



	Number of patients at risk														
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
AZD9291 80 mg	279	276	273	269	256	248	243	237	202	154	100	64	29	7	0
SoC	277	266	260	252	245	230	218	208	173	126	83	50	24	8	0

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (81).

Der Anteil an Patienten, die nach zwölf Monaten noch lebten, liegt unter Osimertinib bei 89,1% im Vergleich zu 82,5% im Kontrollarm. Nach 24 Monaten liegt der Anteil an Patienten unter Osimertinib bei 73,7% im Vergleich zu 64,7% im Kontrollarm (Abbildung 4-3) (4).

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

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt PFS

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<p><b>PFS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> Zeit ab Randomisierung bis zur objektiv bestätigten Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)) oder Tod aus jeglichen Gründen ohne Nachweis einer Krankheitsprogression, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit der randomisierten Therapie abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie vor Progress erhielt. Patienten, die keine Krankheitsprogression erlitten oder zum Zeitpunkt der Analyse verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) zensiert. Patienten, die nach mindestens zwei fehlenden Studienvisiten keinen Progress der Erkrankung aufwiesen oder starben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) zensiert. Wenn ein Patient keine auswertbaren Visiten oder keine Daten zur Baseline hatte, wurde dieser an Tag 1 zensiert, sofern der Patient nicht innerhalb von zwei Visiten zur Baseline verstarb.</li> <li>• <u>Erhebung:</u> Verblindet durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich via BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Sensitivitätsanalyse).</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> FAS</li> <li>• <u>Analysemethode:</u> Kaplan-Meier-Methode (grafisch) Cox-Proportional Hazards Modell (post-hoc)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft (2-5). Die Erhebung des Endpunkts PFS erfolgte verblindet durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), sodass dem Prüfarzt und dem Patienten keine Kenntnisse der jeweiligen Behandlung vorlagen. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich via BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunkts zu gewährleisten (Concordance zwischen der Bewertung durch den Prüfarzt und dem BICR: 83,2% im Osimertinib-Arm; 82,7% im Kontrollarm) (4). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Auswertung auf der FAS-Population beruht und alle randomisierten Patienten (N=556) umfasst. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts PFS sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
FLAURA	279	136 (48,7)	18,89 [15,21; 21,42]	277	206 (74,4)	10,15 [9,56; 11,14]	0,46 [0,37; 0,57]	<0,001

a: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set

Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Das mediane PFS konnte unter Osimertinib um acht Monate verlängert werden und betrug im Osimertinib-Arm 18,89 Monate im Vergleich zu 10,15 Monaten im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,46 [0,37; 0,57]; p<0,001) (Tabelle 4-18). Das Risiko eines Krankheitsprogresses ist somit durch eine Osimertinib-Therapie statistisch signifikant um 54% verringert. Insgesamt wurde für 48,7% der Patienten im Osimertinib-Arm und 74,4% der Patienten im Kontrollarm ein Ereignis berichtet.

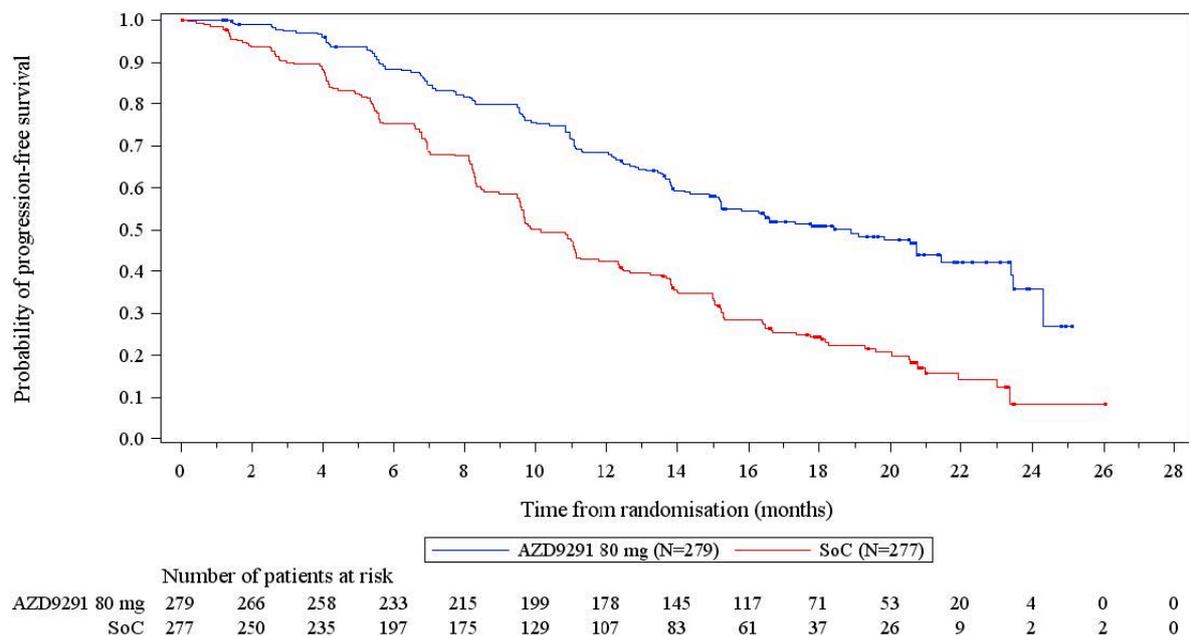


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (81).

Anhand des bereits in den ersten Wochen stark auseinander divergierenden Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurven des PFS wird deutlich, dass die Patienten bereits frühzeitig von Osimertinib profitieren. Der sehr früh einsetzende Vorteil von Osimertinib gegenüber dem Kontrollarm prägt sich über die Zeit weiter aus und resultiert letztlich in der deutlich verlängerten progressionsfreien Überlebenszeit unter Osimertinib (Abbildung 4-4). Der Anteil an Patienten, die nach zwölf Monaten noch keinen Krankheitsprogress erlitten, liegt unter Osimertinib bei 68,2% im Vergleich zu 42,3% im Kontrollarm. Nach 24 Monaten liegt der Anteil an Patienten unter Osimertinib bei 35,8% im Vergleich zu 8,4% im Kontrollarm (4). Unter einer Therapie mit Osimertinib kann ein Progress des Tumors somit schon in den ersten Wochen weitaus effektiver kontrolliert werden.

Tabelle 4-19: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
FLAURA	279	137 (49,1)	17,71 [15,08; 21,36]	277	198 (71,5)	9,66 [8,48; 11,04]	0,47 [0,38; 0,58]	<0,001

a: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  
 Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Für das PFS wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Krankheitsprogression via BICR validiert wurde. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter Osimertinib (Tabelle 4-19). Das mediane PFS konnte ebenso um acht Monate verlängert werden und betrug im Osimertinib-Arm 17,71 Monate und im Kontrollarm 9,66 Monate (HR [95%-KI]: 0,47 [0,38; 0,58]; p<0,001). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 53% für das Auftreten eines Ereignisses unter Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm.

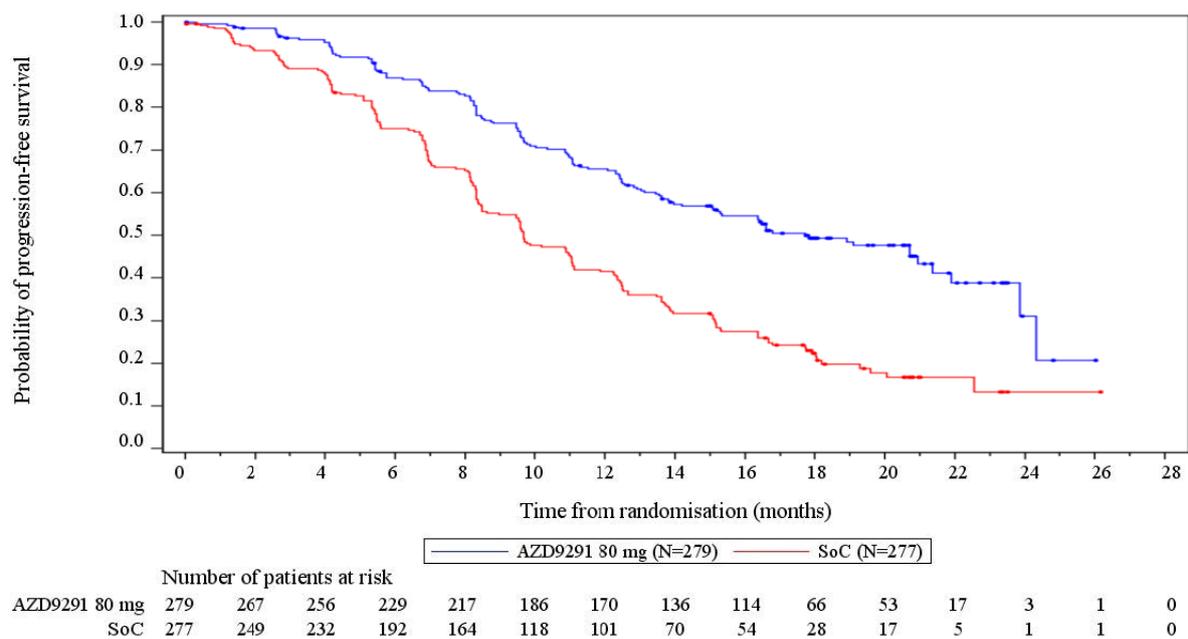


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (81).

Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen anhand des bereits in den ersten Wochen stark divergierenden Verlaufs den Vorteil von Osimertinib gegenüber dem Kontrollarm bezüglich des PFS ebenfalls in dieser Sensitivitätsanalyse (Abbildung 4-5). Der Anteil an Patienten, die nach zwölf Monaten noch keinen Krankheitsprogress erlitten, liegt in dieser Sensitivitätsanalyse unter Osimertinib bei 65,6% im Vergleich zu 41,6% im Kontrollarm. Nach 24 Monaten liegt der Anteil an Patienten unter Osimertinib bei 31,1% im Vergleich zu 13,4% im Kontrollarm (4).

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

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

**4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT) - RCT**

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt TDT

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<b>TDT</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> Definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Abbruch der randomisierten Therapie oder bis zum Tod. Patienten, die die Behandlung zum Zeitpunkt des DCO1 weiterführten, wurden zum Datum des DCO1 zensiert. Patienten, die niemals mit der Studienmedikation begonnen hatten, wurden am Datum der Randomisierung zensiert.</li> <li>• <u>Erhebung:</u> Verblindet durch den Prüfarzt</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> FAS</li> <li>• <u>Analysemethode:</u> Kaplan-Meier-Methode (grafisch) Cox-Proportional Hazards Modell</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TDT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts TDT als niedrig eingestuft (2-5). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet, sodass dem Prüfarzt und dem Patienten keine Kenntnisse der jeweiligen Behandlung vorlagen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Auswertung auf der FAS-Population beruht und alle randomisierten Patienten (N=556) umfasst. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts TDT sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt TDT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
FLAURA	279	138 (49,5)	20,76 [17,18; 24,11]	277	212 (76,5)	11,53 [10,32; 12,81]	0,48 [0,39; 0,60]	<0,001

a: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  
 Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Die mediane TDT konnte unter Osimertinib statistisch signifikant um etwa neun Monate verlängert werden und betrug 20,76 Monate im Osimertinib-Arm im Vergleich zu 11,53 Monaten im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,48 [0,39; 0,60]; p<0,001) (Tabelle 4-22). Zum vorliegenden Datenschnitt musste bei 49,5% der Patienten des Osimertinib-Arms und 76,5% der Patienten des Kontrollarms die randomisierte Therapie abgebrochen werden.

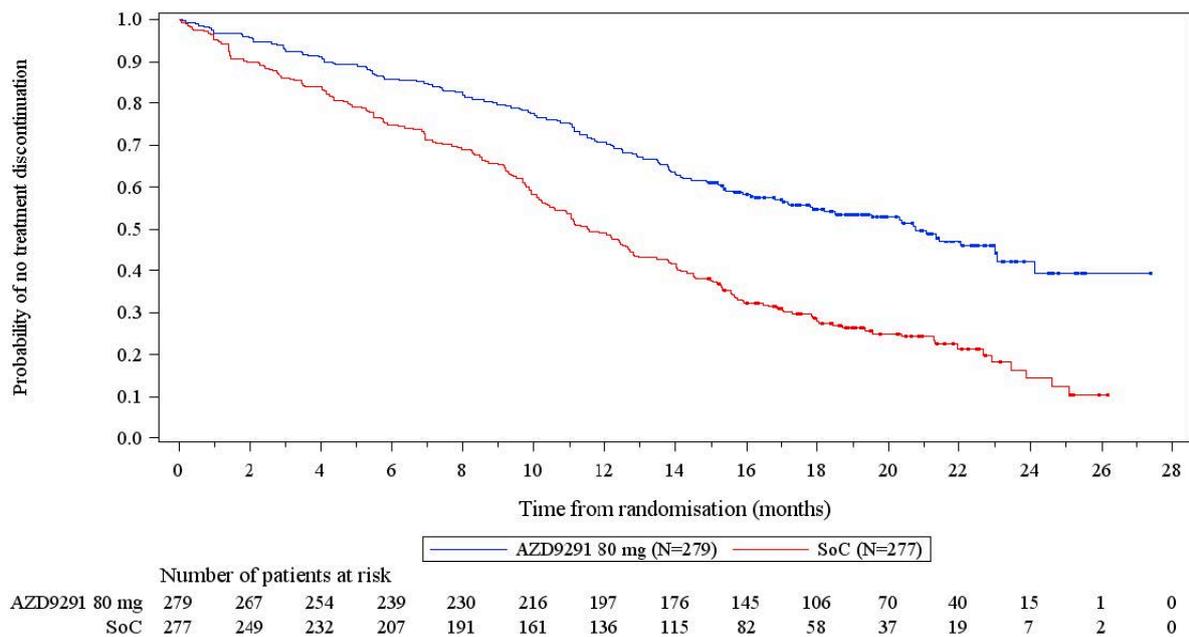


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TDT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (81).

Wie bereits beim PFS dargestellt und in den meisten Fällen auch kausal daraus folgend, zeigen die Kaplan-Meier-Kurven einen bereits sehr frühen und starken Effekt zugunsten von Osimertinib. Dieser prägt sich zudem über die Zeit weiter aus. Der Anteil an Patienten, die nach zwölf Monaten die randomisierte Therapie noch nicht abgebrochen hatten, liegt unter Osimertinib bei 70,6% im Vergleich zu 49,1% im Kontrollarm. Nach 24 Monaten liegt der Anteil an Patienten unter Osimertinib bei 42,1% im Vergleich zu 14,1% im Kontrollarm (Abbildung 4-6) (4).

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

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

**4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) - RCT**

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt TFST

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<b>TFST</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> Definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Patienten, bei denen nicht bekannt war, ob sie eine erste Folgetherapie erhielten, oder ob sie zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, wurden am letzten bekannten Datum zensiert, an dem sie noch keine Folgetherapie erhielten und noch lebten.</li> <li>• <u>Erhebung:</u> Verblindet durch den Prüfarzt</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> FAS</li> <li>• <u>Analysemethode:</u> Kaplan-Meier-Methode (grafisch) Cox-Proportional Hazards Modell (post-hoc)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TFST in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts TFST als niedrig eingestuft (2-5). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet, sodass dem Prüfarzt und dem Patienten keine Kenntnisse der jeweiligen Behandlung vorlagen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Auswertung auf der FAS-Population beruht und alle randomisierten Patienten (N=556) umfasst. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts TFST sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt TFST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
FLAURA	279	115 (41,2)	23,49 [21,98; NC]	277	175 (63,2)	13,83 [12,25; 15,67]	0,50 [0,40; 0,64]	<0,001

a: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  
 Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Die TFST war unter Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant um etwa zehn Monate verlängert. Die mediane TFST betrug 23,49 Monate im Osimertinib-Arm und im Kontrollarm 13,83 Monate (HR [95%-KI]: 0,50 [0,40; 0,64]; p<0,001) (Tabelle 4-25). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 50% unter Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm. Im Kontrollarm musste für 63,2% der Patienten eine erste Folgetherapie eingeleitet werden, wohingegen der Anteil an Patienten mit erster Folgetherapie im Osimertinib-Arm um rund 20 Prozentpunkte niedriger, bei lediglich 41,2%, liegt.

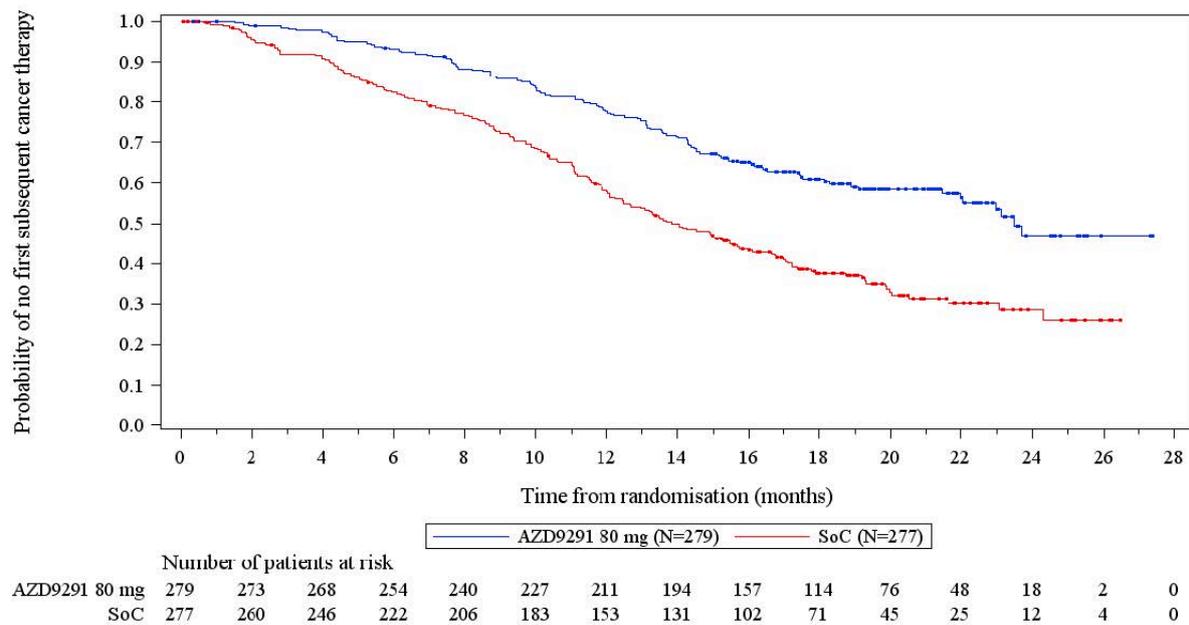


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TFST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (81).

Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen den Vorteil von Osimertinib. Die Kurven trennen sich sehr früh und über die Therapiezeit wird die Risikoreduktion immer deutlicher. Der Anteil an Patienten, die nach zwölf Monaten keine erste Folgetherapie erhalten hatten, liegt unter Osimertinib bei 77,64% im Vergleich zu 57,96% im Kontrollarm (Abbildung 4-7) (81).

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

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

**4.3.1.3.1.5 Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2) - RCT**

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt PFS2

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<p><b>PFS2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> Definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und einem radiologischen oder symptomatischen Krankheitsprogress unter einer Folgetherapie, der nach dem ersten objektiv bestätigten Krankheitsprogress (gemäß RECIST (Version 1.1)) festgestellt wurde, oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen unter einer Folgetherapie. Verstarb ein Patient unter einer Folgetherapie ohne jeglichen Progress, so wurde dieses Ereignis sowohl als PFS- als auch PFS2-Ereignis dokumentiert. Verstarb ein Patient nach dem ersten Progress, aber vor dem Beginn einer Folgetherapie, entspricht das Datum des Todes dennoch dem Zeitpunkt des zweiten Progresses. Patienten, die nicht verstarben und keinen zweiten Progress unter Folgetherapie erlitten, wurden am letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten und keinen zweiten Progress aufzeigten, zensiert.</li> <li>• <u>Erhebung:</u> Verblindet durch den Prüfarzt</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> FAS</li> <li>• <u>Analysemethode:</u> Kaplan-Meier-Methode (grafisch) Cox-Proportional Hazards Modell (post-hoc)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS2 als niedrig eingestuft (2-5). Die Patienten und Prüfarzte waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass keine Kenntnis der jeweiligen Behandlung vorlag. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Auswertung auf der FAS-Population beruht und alle randomisierten Patienten (N=556) umfasst. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts PFS2 sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Nach erster Krankheitsprogression konnte die Zuteilung des Patienten zur Prüfmedikation durch den Prüfarzt eingesehen werden, um Patienten im Kontrollarm mit einer T790M-Resistenzmutation eine Folgetherapie mit Osimertinib zu ermöglichen. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 55 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine erste Folgetherapie mit Osimertinib (Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
FLAURA	279	73 (26,2)	NC [23,72; NC]	277	106 (38,3)	20,04 [18,20; NC]	0,58 [0,43; 0,78]	<0,001

a: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  
 Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Das mediane PFS2 wurde im Osimertinib-Arm bislang nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug das mediane PFS2 20,04 Monate (HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,78];  $p < 0,001$ ). Für Osimertinib konnte dennoch bereits ein statistisch signifikantes, um 42% reduziertes Risiko gezeigt werden (Tabelle 4-28). Zum vorliegenden Datenschnitt hatten 38,3% der Patienten im Kontrollarm im Vergleich zu nur 26,2% der Patienten im Osimertinib-Arm einen zweiten Krankheitsprogress erlitten.

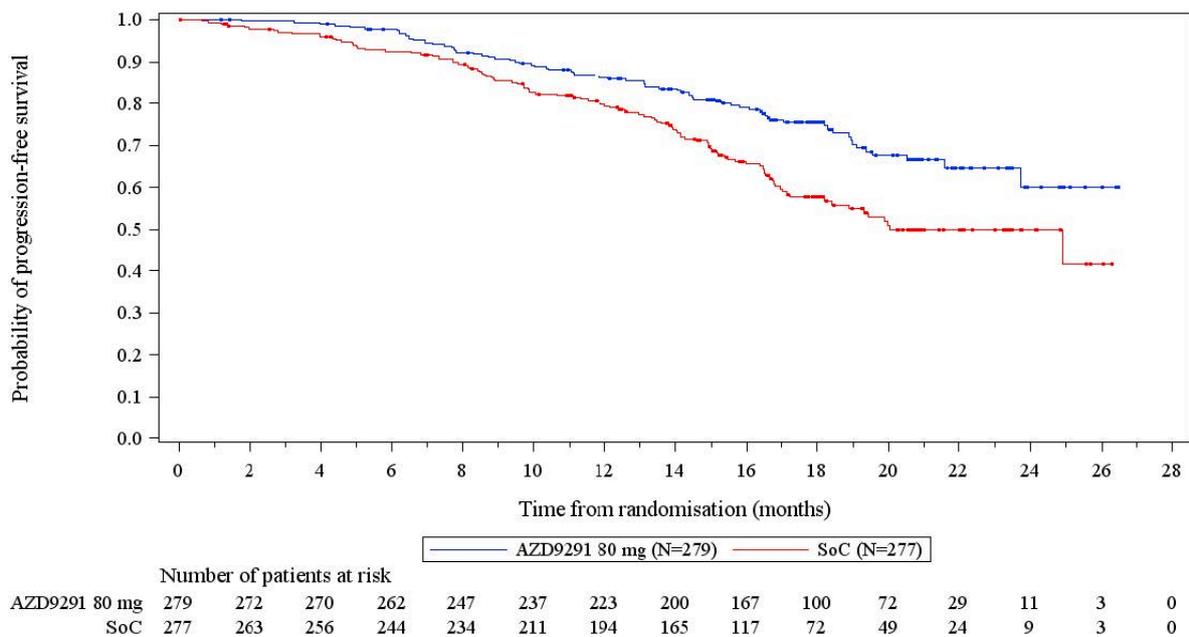


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (81).

Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen den Vorteil von Osimertinib. Die Kurven trennen sich sehr früh und über die Therapiezeit wird die Risikoreduktion auch für diesen Endpunkt immer deutlicher. Der Anteil an Patienten, die nach zwölf Monaten noch keinen zweiten Krankheitsprogress erlitten, liegt unter Osimertinib bei 86,14% im Vergleich zu 79,29% im Kontrollarm (Abbildung 4-8) (81).

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

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

**4.3.1.3.1.6 Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) - RCT**

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt TSST

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<b>TSST</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Patienten, bei denen nicht bekannt war, ob sie eine zweite Folgetherapie erhielten, oder ob sie zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, wurden am letzten bekannten Datum zensiert, an dem sie noch keine zweite Folgetherapie erhielten und noch lebten.</li> <li>• <u>Erhebung:</u> Verblindet durch den Prüfarzt</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> FAS</li> <li>• <u>Analysemethode:</u> Kaplan-Meier-Methode (grafisch) Cox-Proportional Hazards Modell (post-hoc)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TSST in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts TSST als niedrig eingestuft (2-5). Die Patienten und Prüfarzte waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass keine Kenntnis der jeweiligen Behandlung vorlag. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Auswertung auf der FAS-Population beruht und alle randomisierten Patienten (N=556) umfasst. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts TSST sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Nach erster Krankheitsprogression konnte die Zuteilung des Patienten zur Prüfmedikation durch den Prüfarzt eingesehen werden, um Patienten im Kontrollarm mit einer T790M-Resistenzmutation eine Folgetherapie mit Osimertinib zu ermöglichen. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine Folgetherapie mit Osimertinib (Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt TSST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
FLAURA	279	74 (26,5)	NC [NC; NC]	277	110 (39,7)	25,89 [19,98; NC]	0,59 [0,44; 0,79]	<0,001

a: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  
 Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Im Kontrollarm betrug die mediane TSST 25,89 Monate, im Osimertinib-Arm wurde ein Median bislang nicht erreicht (HR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,79];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-31). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 41% unter Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm. Im Kontrollarm musste für 39,7% der Patienten eine zweite Folgetherapie eingeleitet werden, wohingegen der Anteil an Patienten mit zweiter Folgetherapie im Osimertinib-Arm um rund 13 Prozentpunkte niedriger, bei lediglich 26,5%, liegt.

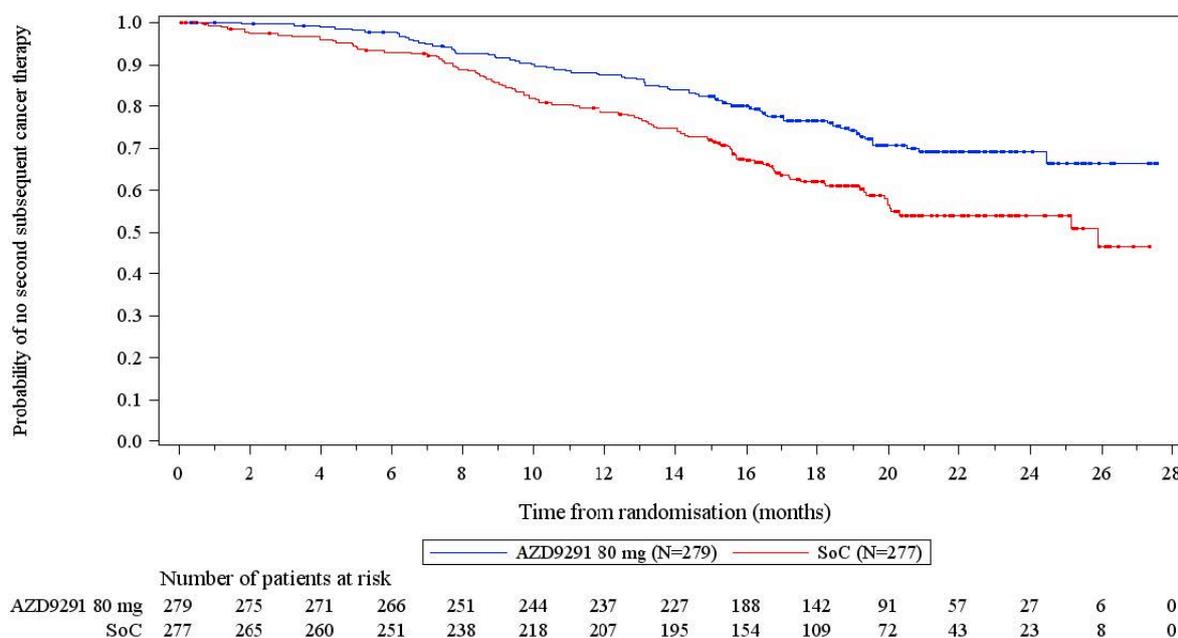


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TSST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (81).

Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen den Vorteil von Osimertinib. Die Kurven trennen sich sehr früh nach wenigen Wochen und über die Therapiezeit wird die Differenz immer deutlicher (Abbildung 4-9). Der Anteil an Patienten, die nach zwölf Monaten keine zweite Folgetherapie erhalten hatten, liegt unter Osimertinib bei 87,49% im Vergleich zu 78,38% im Kontrollarm (Abbildung 4-7) (81).

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

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

**4.3.1.3.1.7 Objektive Ansprechrate (ORR) - RCT**

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt objektive Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<p><b>Objektive Ansprechrate</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> Prozentualer Anteil von randomisierten Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von PR oder CR. Die Daten wurden gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression erhoben oder die letzte dokumentierte Studienvsiste ohne das Vorliegen einer Krankheitsprogression wurde in der Auswertung berücksichtigt. Die Erhebung dieses Endpunkts wurde nur für die randomisierten Therapien, nicht mehr jedoch für die nachfolgenden Antikrebstherapien durchgeführt.</li> <li>• <u>Erhebung:</u> Verblindet durch den Prüfarzt und das BICR (Sensitivitätsanalyse) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> FAS</li> <li>• <u>Analysemethode:</u> Logistisches Regressions-, log-binomiales und binomiales Modell (post-hoc)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts objektive Ansprechrate als niedrig eingestuft (2-5). Die Erhebung der Daten erfolgte verblindet gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), sodass dem Prüfarzt und dem Patienten keine Kenntnisse der jeweiligen Behandlung vorlagen. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich via BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Sensitivitätsanalyse). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Auswertung auf der FAS-Population beruht und alle randomisierten Patienten (N=556) umfasst. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts objektive Ansprechrate sind über sämtliche Studiendokumente hinweg und in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>
	p-Wert						
FLAURA	279	223 (79,9)	277	210 (75,8)	1,27 [0,85; 1,90]	1,05 [0,96; 1,15]	4,1 [-2,8; 11,0]
							0,242

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR >1 oder RD >0: Vorteil für Osimertinib.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  
Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Die objektive Ansprechrate war unter der Behandlung mit Osimertinib gegenüber der des Kontrollarms vergleichbar. Es wurde unter Osimertinib bei 79,9% der Patienten und im Kontrollarm bei 75,8% der Patienten ein objektives Ansprechen erreicht (RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,242), sodass sich insgesamt ein numerischer Unterschied zugunsten von Osimertinib zeigt (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>
					p-Wert		
FLAURA	279	218 (78,1)	277	195 (70,4)	1,50 [1,03; 2,21]	1,11 [1,01; 1,23]	7,7 [0,5; 15,0]
					0,037		

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR >1 oder RD >0: Vorteil für Osimertinib.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  
Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Für die objektive Ansprechrate wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der das Ansprechen via BICR erhoben wurde. In dieser Analyse war die objektive Ansprechrate unter der Behandlung mit Osimertinib gegenüber der im Kontrollarm statistisch signifikant erhöht. Es wurde unter Osimertinib bei 78,1% der Patienten und im Kontrollarm bei 70,4% der Patienten ein objektives Ansprechen erreicht (RR [95%-KI]: 1,11 [1,01; 1,23]; p=0,037) (Tabelle 4-35).

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

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

**4.3.1.3.1.8 Krankheitskontrollrate (DCR) - RCT**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Krankheitskontrollrate

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<b>Krankheitskontrollrate</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> Definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von CR, PR oder SD über einen Zeitraum von <math>\geq 6</math> Wochen (<math>\pm</math> sieben Tage in Abhängigkeit von der Studiervisite) vor jeglichem Auftreten einer PD. Die Erhebung dieses Endpunkts wurde nur für die randomisierten Therapien, nicht mehr jedoch für die nachfolgenden Antikrebstherapien durchgeführt.</li> <li>• <u>Erhebung:</u> Verblindet durch den Prüfarzt und das BICR (Sensitivitätsanalyse) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> FAS</li> <li>• <u>Analysemethode:</u> Logistisches Regressions-, log-binomiales und binomiales Modell (post-hoc)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitskontrollrate als niedrig eingestuft (2-5). Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), sodass dem Prüfarzt und dem Patienten keine Kenntnisse der jeweiligen Behandlung vorlagen. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich via BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Sensitivitätsanalyse). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Auswertung auf der FAS-Population beruht und alle randomisierten Patienten (N=556) umfasst. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Krankheitskontrollrate sind über sämtliche Studiendokumente hinweg und in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>
	p-Wert						
FLAURA	279	271 (97,1)	277	256 (92,4)	2,78 [1,25; 6,78]	1,05 [1,01; 1,10]	4,7 [1,1; 8,6]
0,011							

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR >1 oder RD >0: Vorteil für Osimertinib.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  
Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Die Krankheitskontrollrate ist unter der Behandlung mit Osimertinib gegenüber der im Kontrollarm statistisch signifikant höher. Unter Osimertinib wurde bei 97,1% der Patienten und im Kontrollarm nur bei 92,4% der Patienten eine Krankheitskontrolle erreicht. Die Differenz dieser Raten war mit einem RR von 1,05 statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 1,05 [1,01; 1,10]; p=0,011) (Tabelle 4-38). Dies entspricht somit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Krankheitskontrollrate um etwa fünf Prozentpunkte zugunsten von Osimertinib.

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD
					[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>
FLAURA	279	270 (96,8)	277	256 (92,4)	2,46 [1,14; 5,75]	1,05 [1,01; 1,09]	4,4 [0,7; 8,3]
					p-Wert		

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR >1 oder RD >0: Vorteil für Osimertinib.  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  
 Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).

Eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Krankheitskontrollrate via BICR erhoben wurde, bestätigte die Primäranalyse (Tabelle 4-39). Unter Osimertinib wurde bei 96,8% der Patienten und im Kontrollarm nur bei 92,4% der Patienten eine Krankheitskontrolle erreicht. Die Differenz dieser Raten ist mit einem RR von 1,05 ebenso statistisch signifikant zugunsten des Osimertinib-Arms (RR [95%-KI]: 1,05 [1,01; 1,09]; p=0,021).

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

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

**4.3.1.3.1.9 Symptomatik - RCT**

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Endpunkt Symptomatik

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<p><b>Symptomatik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> Erfassung der Symptomatik mithilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30. Ergebnisse zu folgenden Symptomskalen und Symptomen werden bis zum präspezifizierten Zeitpunkt (Woche 36) berichtet: <u>EORTC QLO-LC13</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dysphagie</li> <li>○ Dyspnoe</li> <li>○ Alopezie</li> <li>○ Hämoptyse</li> <li>○ Husten</li> <li>○ periphere Neuropathie</li> <li>○ Schmerzen im Arm oder in der Schulter</li> <li>○ Schmerzen in anderen Körperteilen</li> <li>○ Schmerzen in der Brust</li> <li>○ Schmerzmedikation</li> <li>○ wunder Mund</li> </ul> </li> <li>• <u>EORTC QLO-C30</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Symptomskalen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fatigue</li> <li>○ Übelkeit und Erbrechen</li> <li>○ Schmerzen</li> </ul> </li> <li>○ <u>Einzelsymptome:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Appetitverlust</li> <li>○ Diarrhö</li> <li>○ Dyspnoe</li> <li>○ finanzielle Schwierigkeiten</li> <li>○ Schlaflosigkeit</li> <li>○ Verstopfung</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Die Werte der einzelnen Skalen und Symptome liegen zwischen 0 und 100. Negative Veränderungen vom Ausgangswert in den Symptomskalen und Einzelsymptomen zeigen eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik an.</li> <li>• <u>Erhebung:</u> Die Datenerhebung der tumor- und therapieassoziierten Symptome mittels des EORTC QLQ-LC13 erfolgte zuerst wöchentlich in den ersten sechs Behandlungswochen, dann alle drei Wochen bis zum zweiten Progress. Die Erhebung mittels des EORTC QLQ-C30 erfolgte alle sechs Wochen bis zum zweiten Progress. Bei jeder Erhebung wurde die Veränderung im Vergleich zur Baseline für jedes Symptom berechnet.</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> FAS</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Analysemethode:</u> Zeit bis zur Verschlechterung: Cox-Proportional Hazards Modell (post-hoc) Verbesserungsrate: logistisches Regressions-, log-binomiales und binomiales Modell (post-hoc) Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf: MMRM-Modell (post-hoc)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Symptomatik als niedrig eingestuft (2-5). Die Symptomatik wurde anhand der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Auswertung auf der FAS-Population beruht und alle randomisierten Patienten (N=556) umfasst. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Symptomatik sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Kontrollarms mit einer T790M-Resistenzmutation eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten. Dafür konnte der Prüfarzt die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation einsehen, sodass bis zu diesem Zeitpunkt keine Kenntnis der jeweiligen Behandlung vorlag. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine Folgetherapie mit Osimertinib (Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

Die Rücklaufquoten der beiden Fragebögen, die in die Analyse bis zur präspezifizierten Woche 36 eingegangen sind, waren in beiden Behandlungsarmen hoch und lagen im Osimertinib-Arm bei mindestens 84% im EORTC QLQ-C30 bzw. 83% im EORTC QLQ-LC13 und im Kontrollarm bei mindestens 80% im EORTC QLQ-C30 bzw. 78% im EORTC QLQ-LC13, sodass die Daten vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind.

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

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13

	Rücklaufquoten <sup>a, b</sup> [%]	
	Osimertinib	Kontrollarm
<b>EORTC QLQ-LC13</b>		
Baseline	91	92
Woche 1	95	96
Woche 2	92	93
Woche 3	94	94
Woche 4	99	100
Woche 5	90	91
Woche 6	92	89
Woche 9	94	92
Woche 12	91	83
Woche 15	91	89
Woche 18	86	85
Woche 21	99	98
Woche 24	83	83

	Rücklaufquoten <sup>a, b</sup> [%]	
	Osimertinib	Kontrollarm
Woche 27	98	97
Woche 30	84	80
Woche 33	99	98
Woche 36	84	78
über alle Zeitpunkte hinweg	92	90

a: Die Rücklaufquoten errechnen sich aus der Anzahl der auswertbaren Fragebögen im Verhältnis zur Anzahl zu erwartender Fragebögen.

b: Die Rücklaufquoten gelten für alle Skalen des EORTC QLQ-LC13 gleichermaßen für den jeweiligen Zeitpunkt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30

	Rücklaufquoten <sup>a, b</sup> [%]	
	Osimertinib	Kontrollarm
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Baseline	95	94
Woche 6	91	90
Woche 12	92	85
Woche 18	89	88
Woche 24	86	83
Woche 30	86	81
Woche 36	84	80
über alle Zeitpunkte hinweg	89	86

a: Die Rücklaufquoten errechnen sich aus der Anzahl der auswertbaren Fragebögen im Verhältnis zur Anzahl an erwarteten Fragebögen.

b: Die Rücklaufquoten gelten für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 gleichermaßen für den jeweiligen Zeitpunkt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

Die Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 lag zur Baseline-Visite im Osimertinib-Arm bei 91%, alle weiteren Visiten wiesen Rücklaufquoten zwischen 83% und 99% auf (Durchschnitt über alle Zeitpunkte hinweg: 92%) (Tabelle 4-42). Im Kontrollarm lag die Rücklaufquote zur Baseline-Visite bei 92%, während sie bei den weiteren Visiten zwischen 78% und 100% lag (Durchschnitt über alle Zeitpunkte hinweg: 90%).

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 lag die Rücklaufquote im Osimertinib-Arm zur Baseline-Visite bei 95% bei einer Spanne von 84% bis 92% in allen weiteren Visiten (Durchschnitt über alle Zeitpunkte hinweg: 89%) (Tabelle 4-43). Im Kontrollarm betrug die Rücklaufquote zur Baseline-Visite 94%, die weiteren Visiten wiesen Rücklaufquoten von 80% bis 90% auf (Durchschnitt über alle Zeitpunkte hinweg: 86%).

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

**4.3.1.3.1.9.1 Zeit bis zur Verschlechterung**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik - Zeit bis zur Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verschlech- terung (%)	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verschlech- terung (%)	HR [95%-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-LC13</b>								
Husten	248/279	32,80 27,156	99 (35,5)	252/277	33,47 28,771	110 (39,7)	0,86 [0,65; 1,13]	0,277
Hämoptyse	248/279	3,90 14,324	41 (14,7)	252/277	2,91 10,745	51 (18,4)	0,77 [0,51; 1,16]	0,207
Dyspnoe	248/279	22,49 23,060	158 (56,6)	252/277	25,04 22,809	143 (51,6)	1,09 [0,87; 1,37]	0,446
Wunder Mund	248/279	4,44 13,179	175 (62,7)	252/277	5,16 14,419	151 (54,5)	1,19 [0,96; 1,48]	0,120
Dysphagie	248/279	4,97 13,985	103 (36,9)	252/277	5,29 13,901	98 (35,4)	1,00 [0,76; 1,32]	0,989
Periphere Neuro- pathie	248/279	6,59 15,487	148 (53,0)	252/277	10,05 20,079	141 (50,9)	1,01 [0,80; 1,28]	0,906
Alopezie	248/279	5,11 15,024	119 (42,7)	252/277	6,35 16,413	146 (52,7)	0,72 [0,56; 0,91]	0,007
Schmerzen in der Brust	248/279	19,49 25,294	94 (33,7)	252/277	20,77 25,698	90 (32,5)	1,02 [0,76; 1,36]	0,917
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	248/279	17,61 24,350	119 (42,7)	252/277	19,05 26,255	113 (40,8)	1,05 [0,81; 1,36]	0,728
Schmerzen in anderen Körper- teilen	248/279	23,25 25,655	123 (44,1)	252/277	22,35 25,739	139 (50,2)	0,84 [0,66; 1,07]	0,165

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

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verschlech- terung (%)	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verschlech- terung (%)	HR [95%-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
Schmerzmedikation	106/279	60,06 25,373	40 (14,3)	116/277	62,64 25,312	39 (14,1)	1,32 [0,84; 2,06]	0,224
<b>EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen</b>								
Fatigue	258/279	32,21 24,926	139 (49,8)	257/277	35,75 26,240	135 (48,7)	1,04 [0,82; 1,32]	0,759
Schmerzen	258/279	25,78 27,505	109 (39,1)	257/277	27,24 27,788	118 (42,6)	0,85 [0,66; 1,11]	0,232
Übelkeit und Erbrechen	258/279	7,30 14,904	73 (26,2)	257/277	7,20 13,624	93 (33,6)	0,66 [0,48; 0,89]	0,007
<b>EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome</b>								
Dyspnoe	258/279	24,42 28,399	82 (29,4)	257/277	25,16 27,760	91 (32,9)	0,84 [0,62; 1,13]	0,250
Schlaflosigkeit	258/279	25,58 27,900	90 (32,3)	257/277	30,22 28,394	77 (27,8)	1,08 [0,80; 1,47]	0,623
Appetitverlust	258/279	22,74 28,505	96 (34,4)	257/277	25,55 29,901	97 (35,0)	0,89 [0,67; 1,18]	0,403
Verstopfung	258/279	13,31 22,955	89 (31,9)	257/277	16,21 25,190	83 (30,0)	1,01 [0,75; 1,36]	0,958
Diarrhö	258/279	5,43 14,579	180 (64,5)	257/277	5,71 15,090	160 (57,8)	1,10 [0,89; 1,36]	0,392
Finanzielle Schwierigkeiten	258/279	15,37 24,258	69 (24,7)	257/277	16,47 26,699	80 (28,9)	0,75 [0,54; 1,03]	0,075

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

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verschlech- terung (%)	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verschlech- terung (%)	HR [95%-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
<p>a: Anzahl Patienten mit einem Baseline-Score. Bei dem Fehlen von Baselinewerten wurden die Patienten an Tag 1 zensiert.</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>								

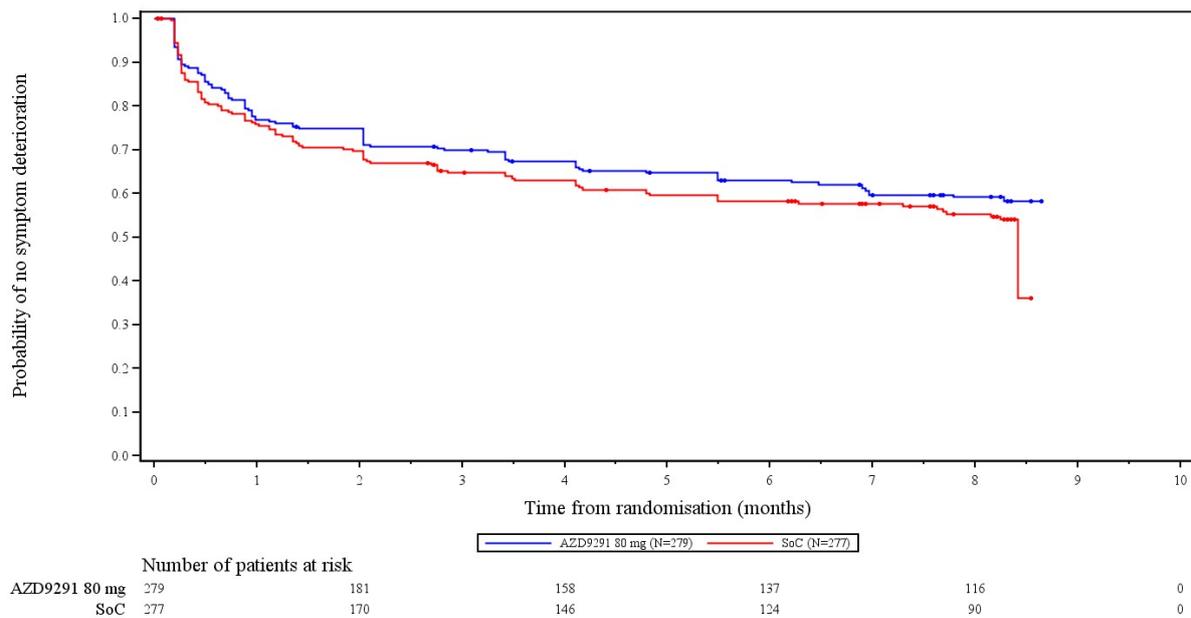


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

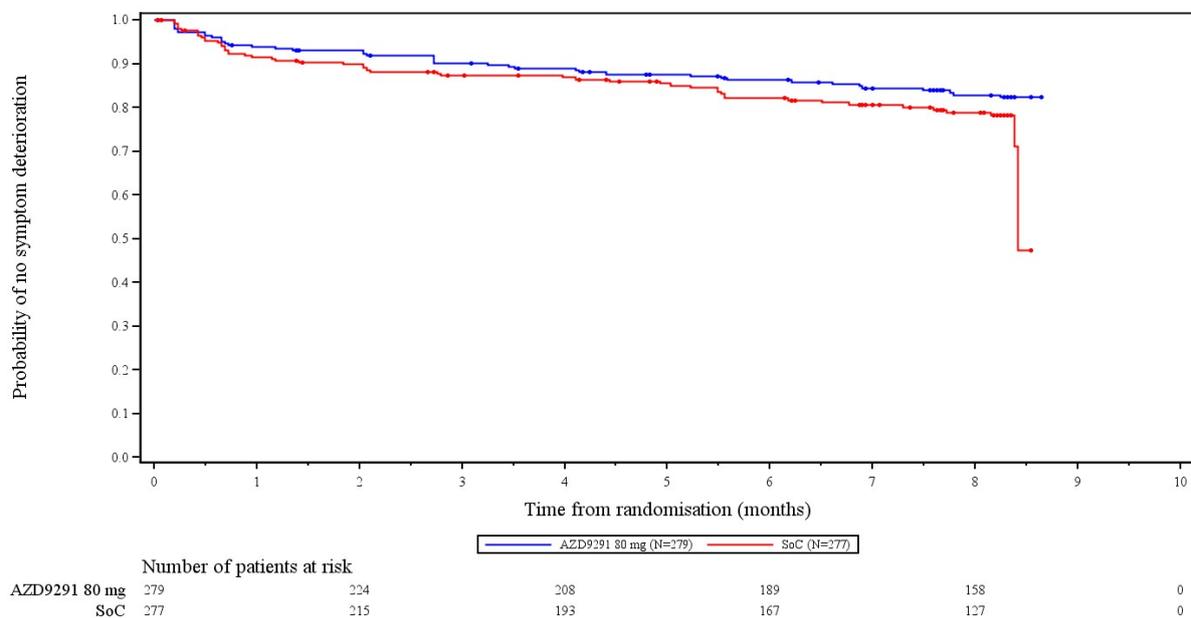


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Hämoptyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

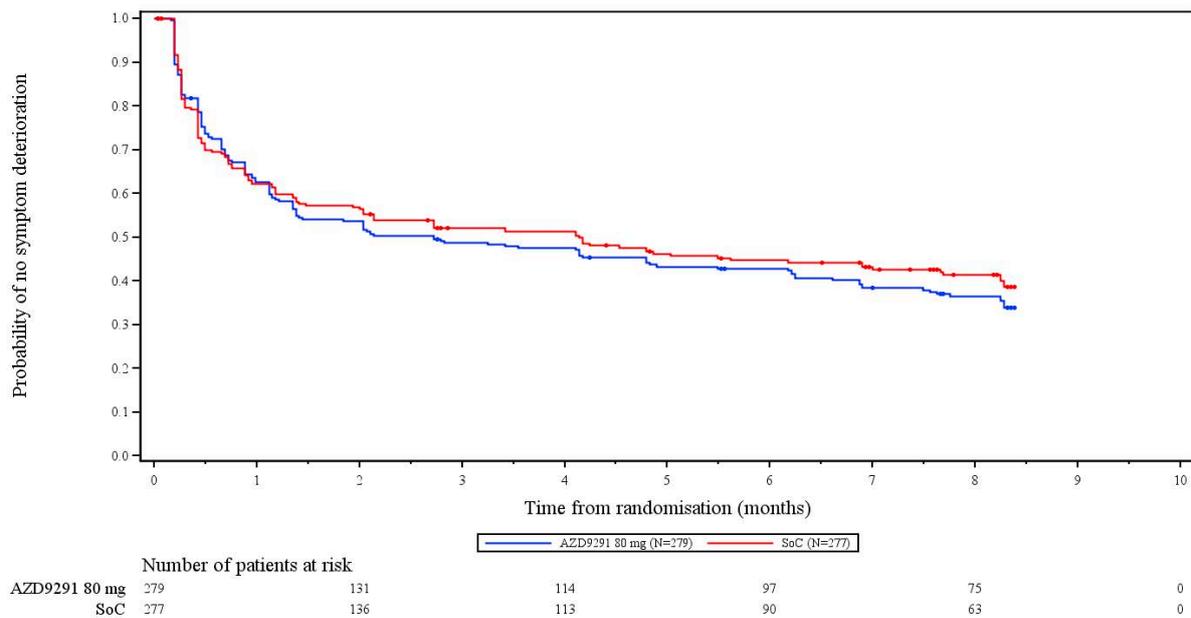


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

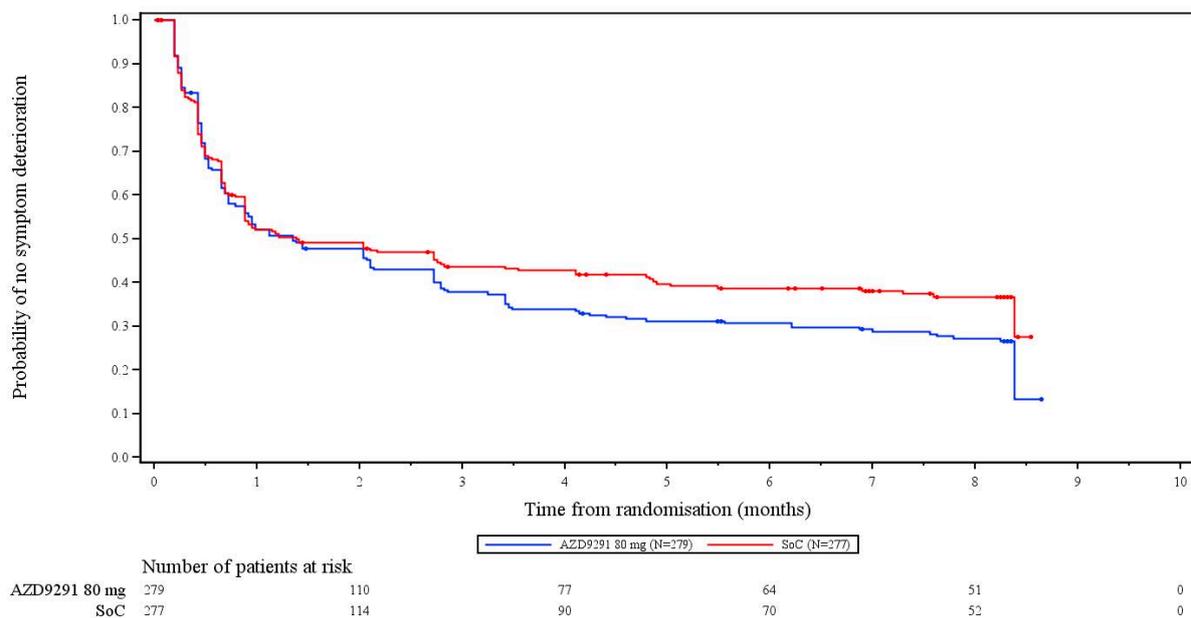


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom wunder Mund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

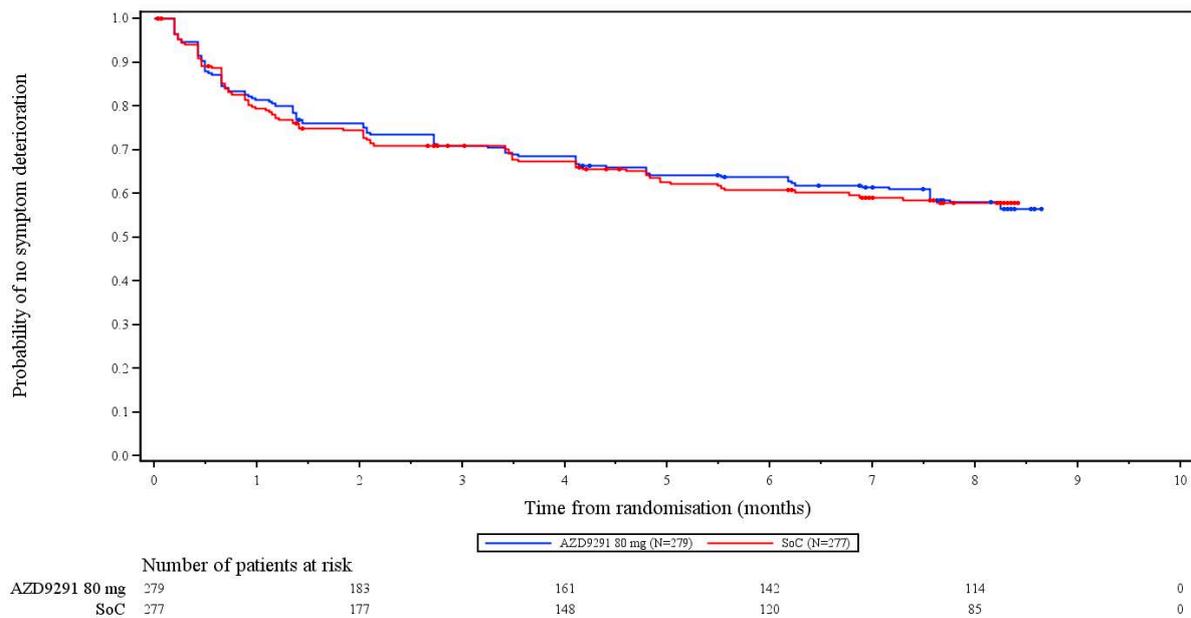


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Dysphagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

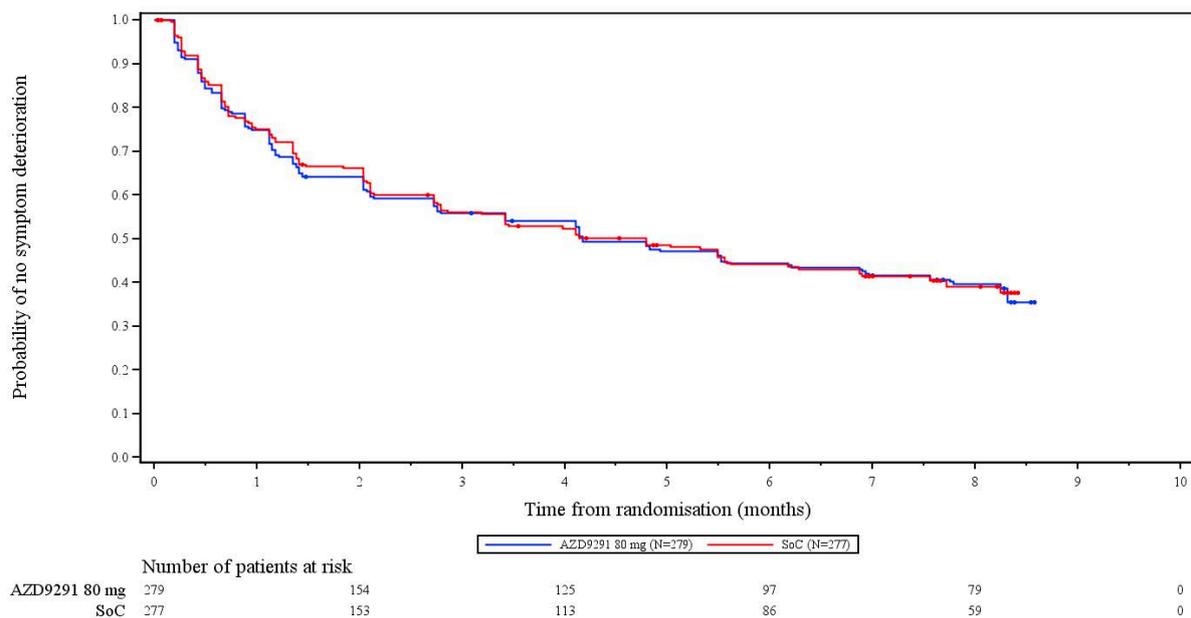


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

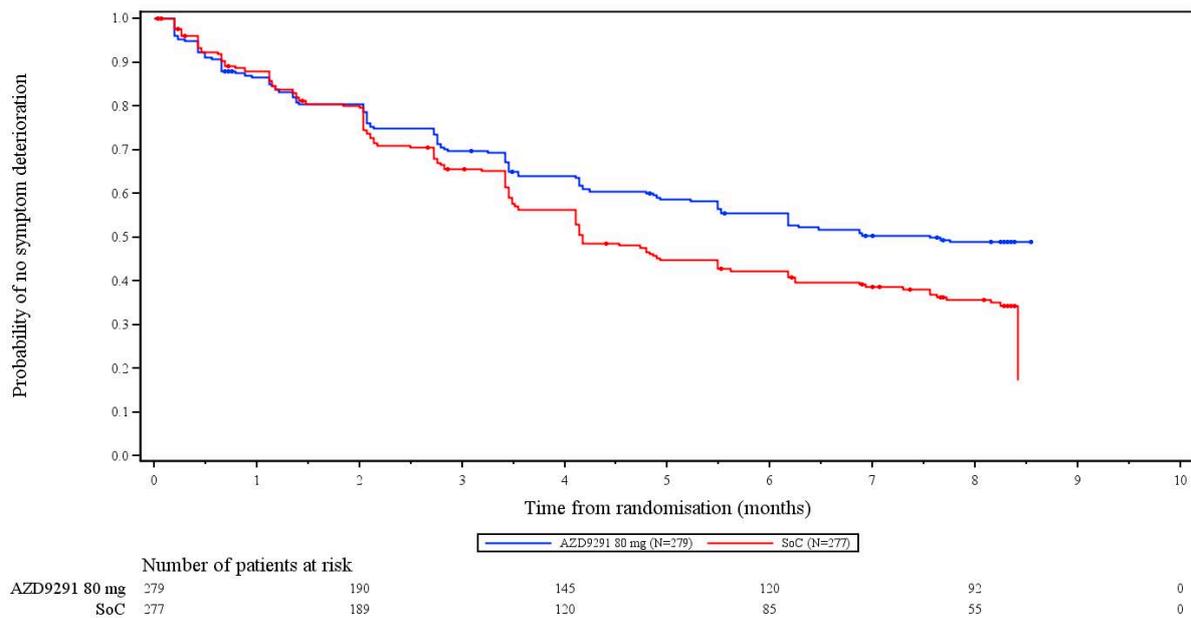


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

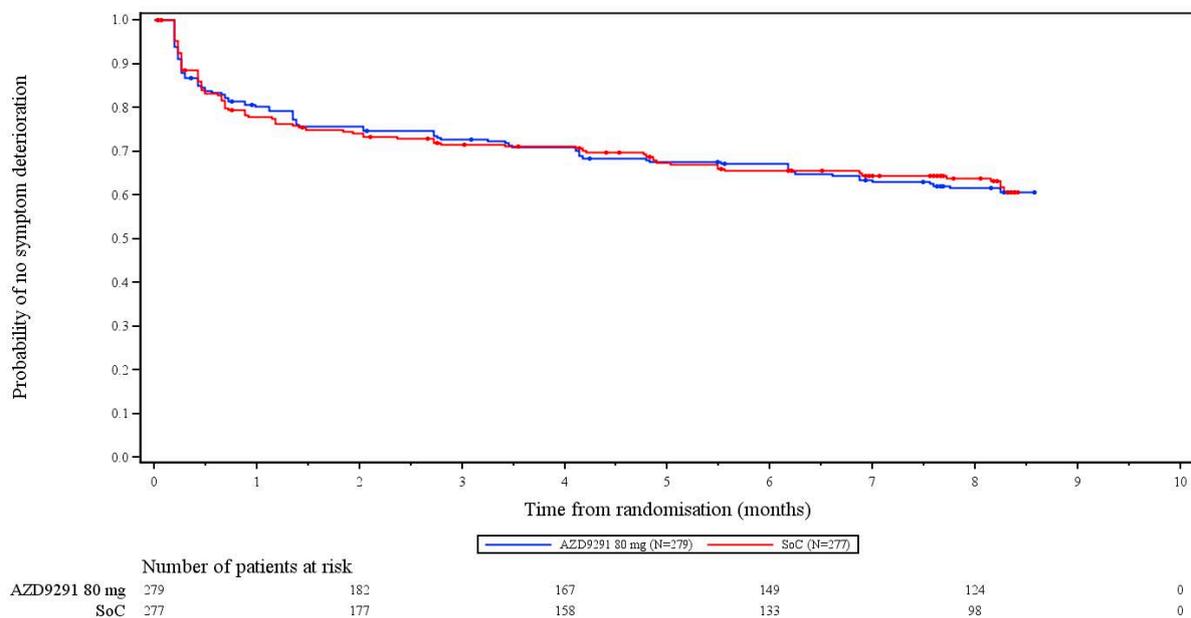


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Schmerzen in der Brust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

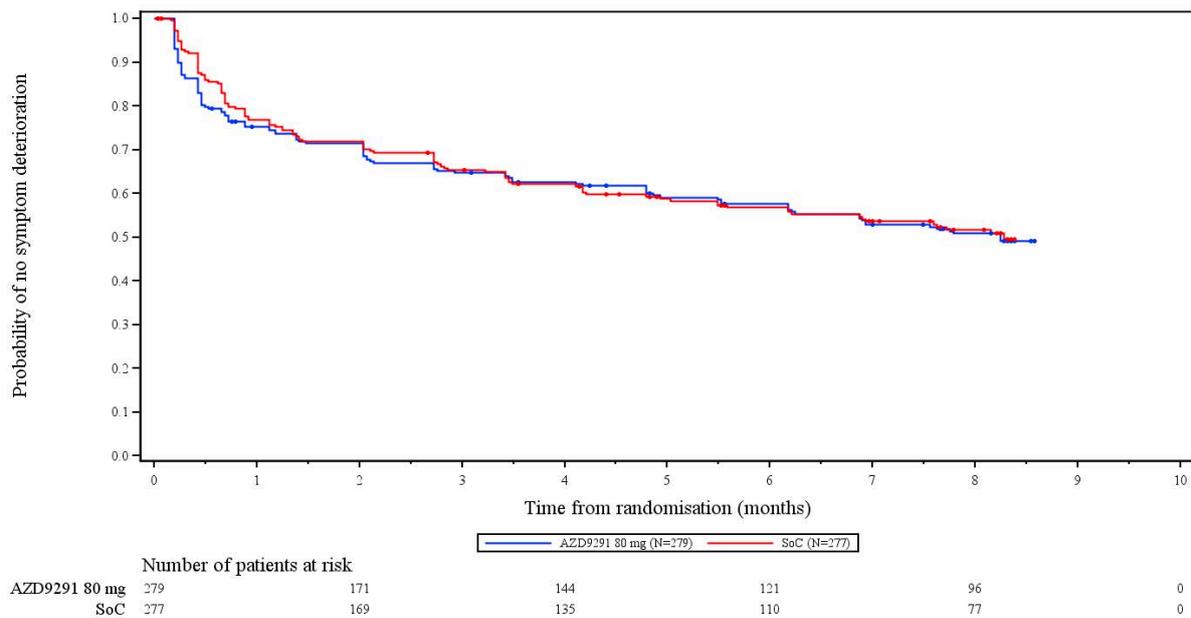


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Schmerzen im Arm oder in der Schulter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

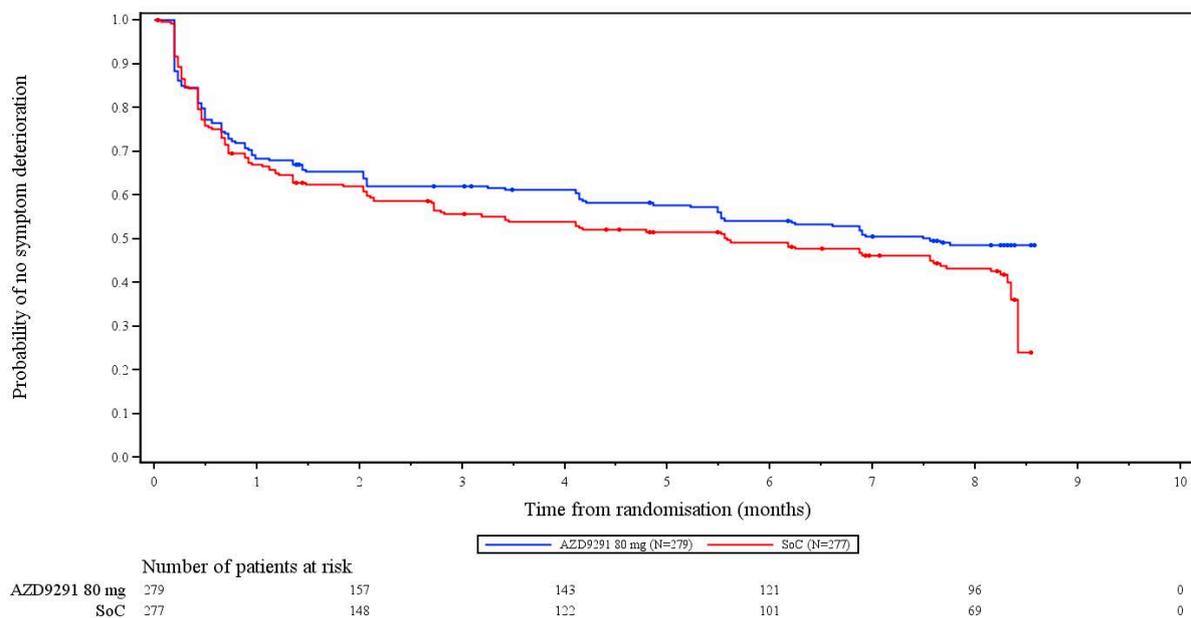


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Schmerzen in anderen Körperteilen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

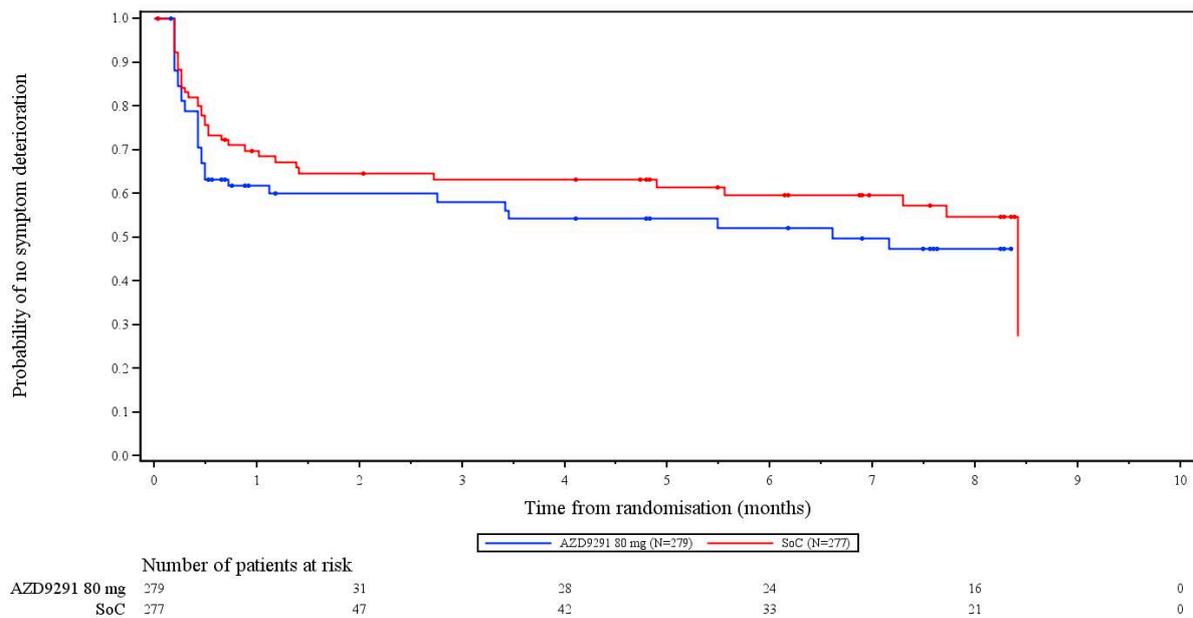


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 - Zeit bis zur Verschlechterung für Schmerzmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

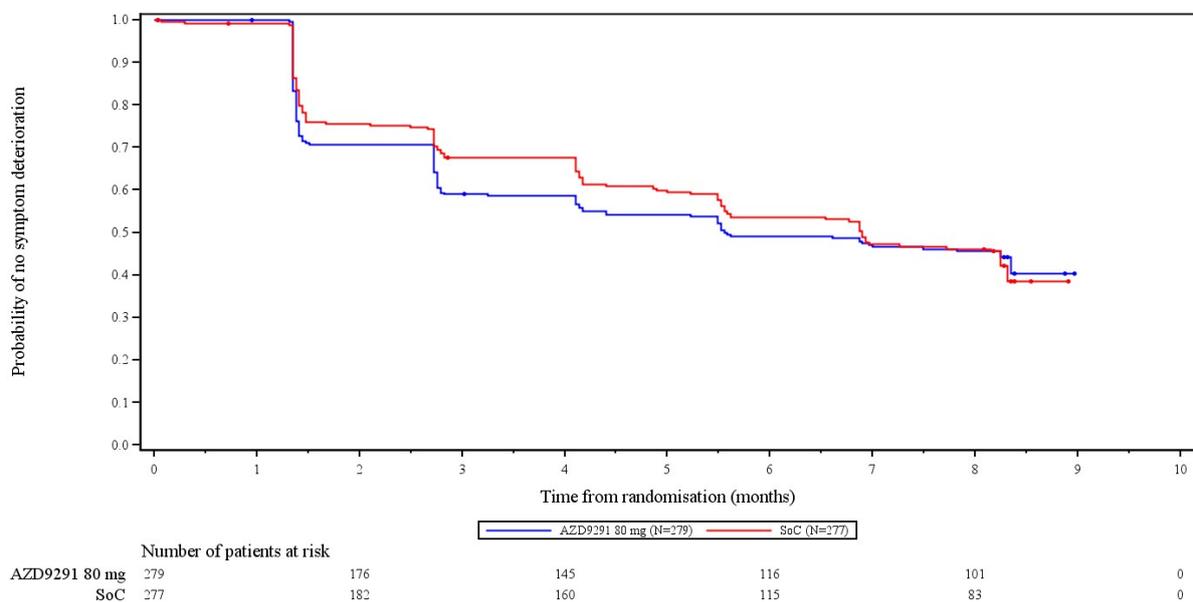


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

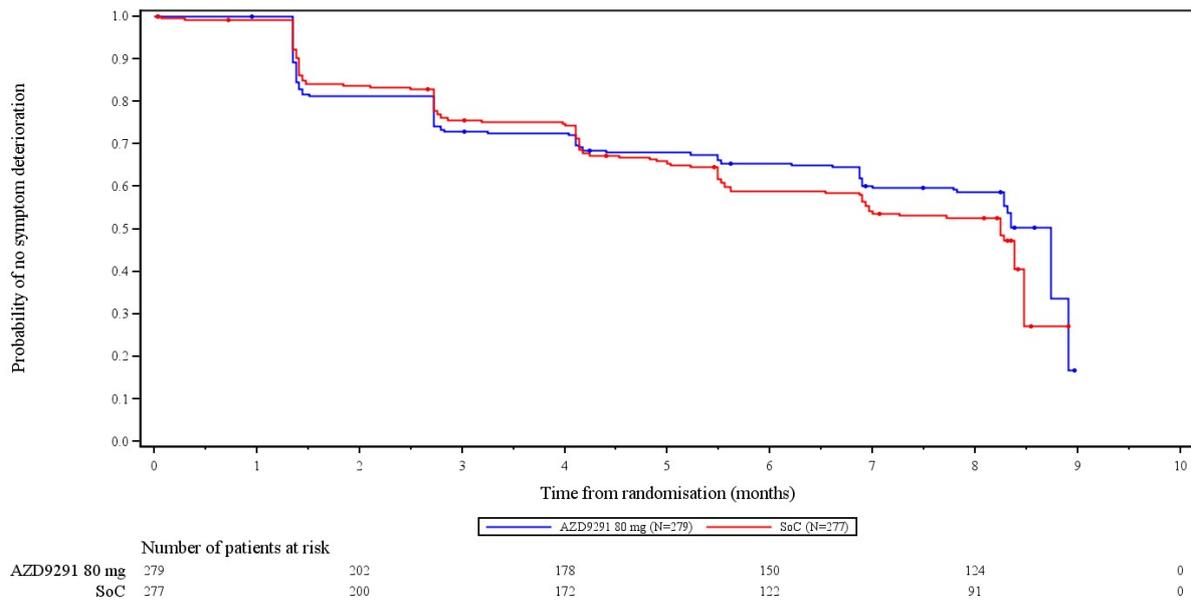


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

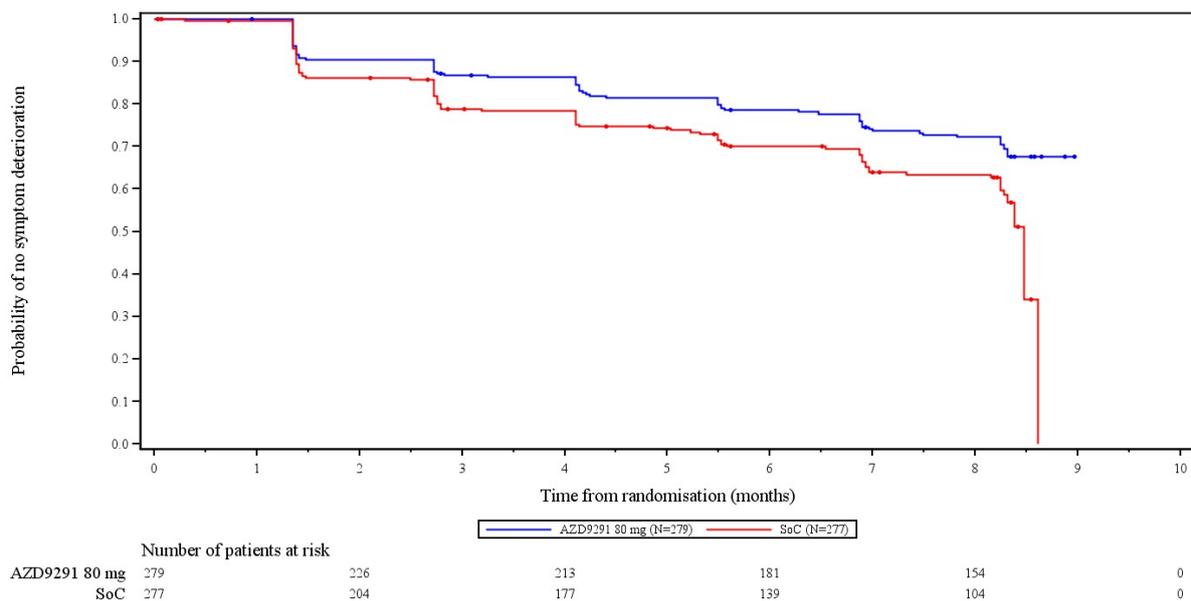


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

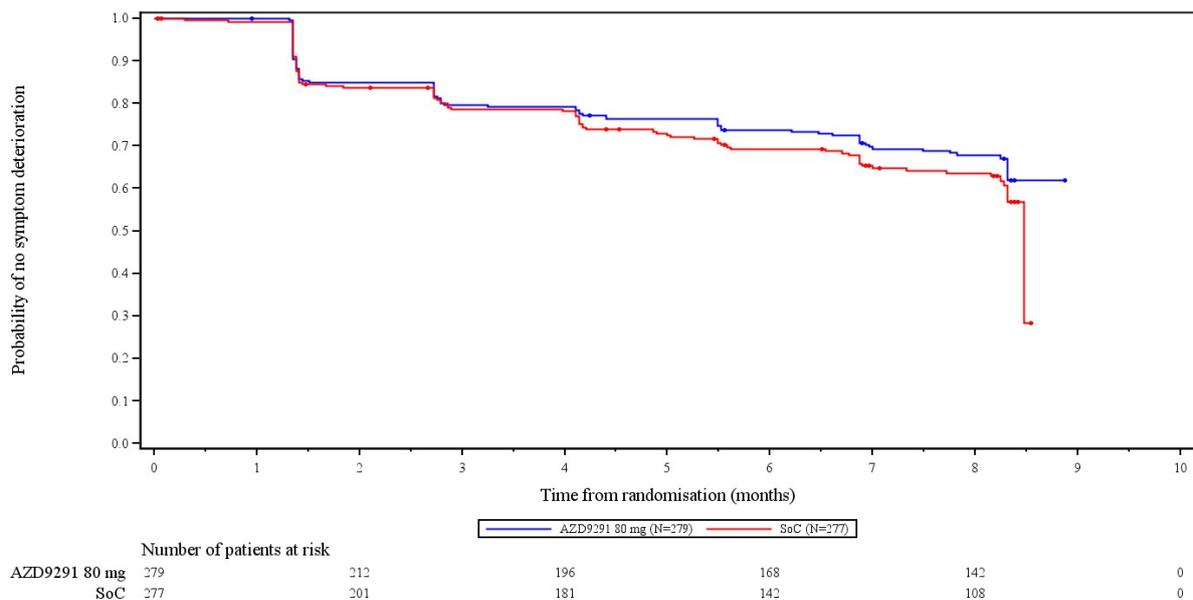


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

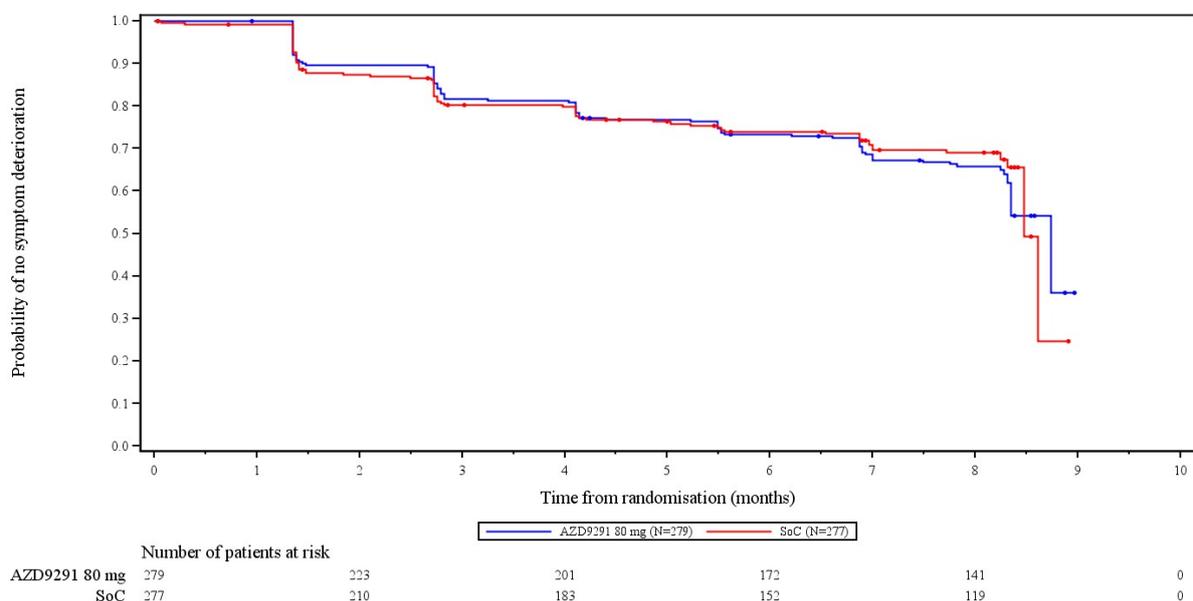


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

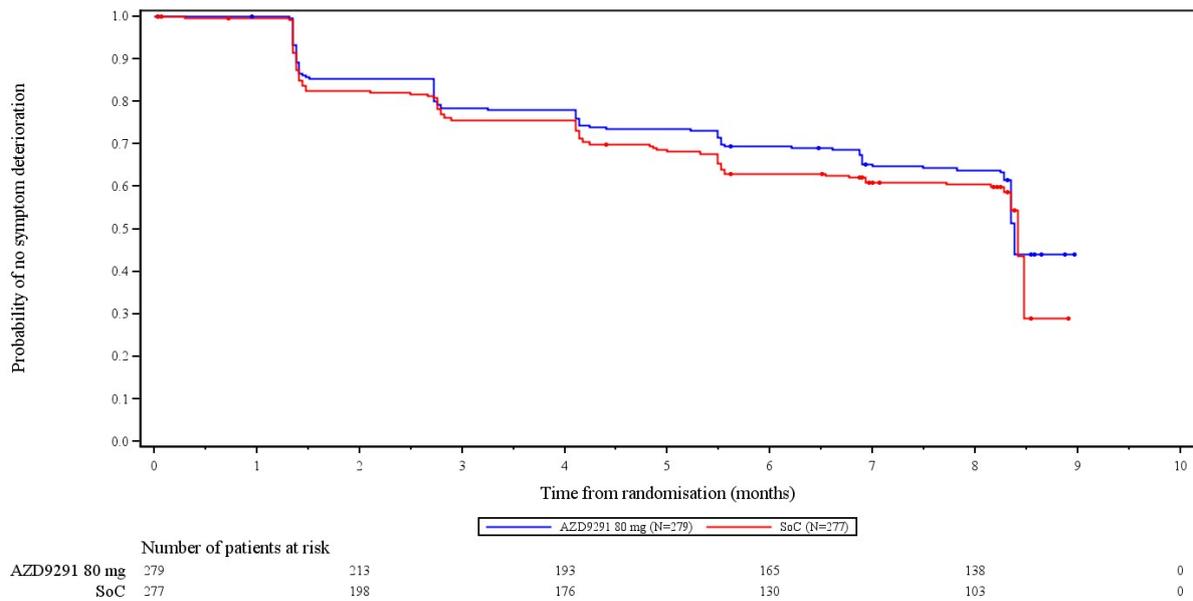


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

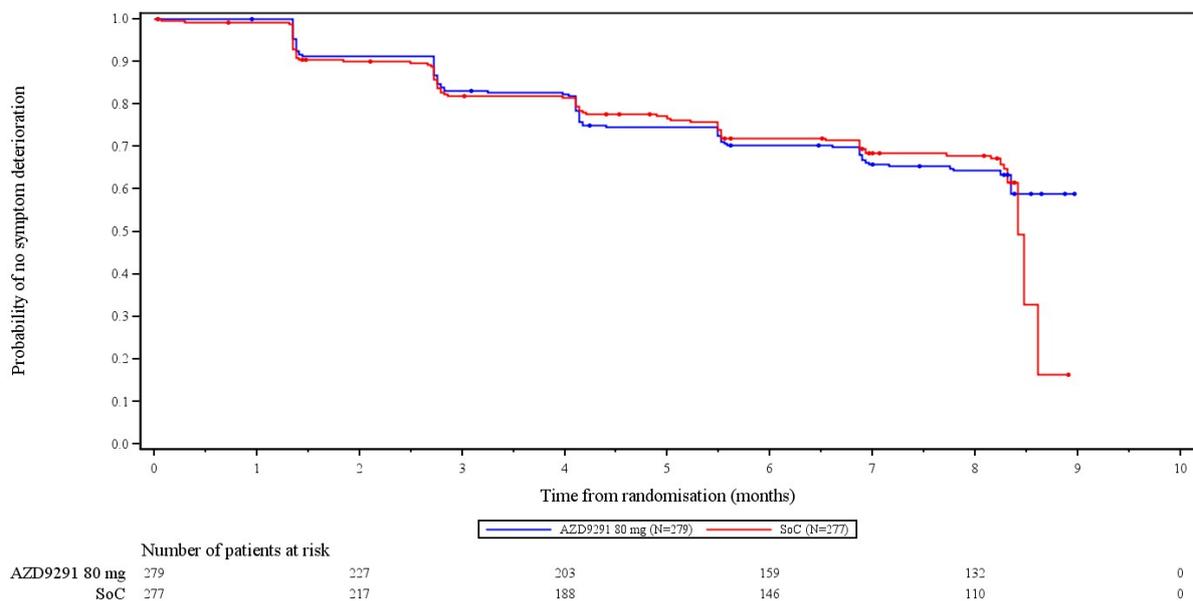


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

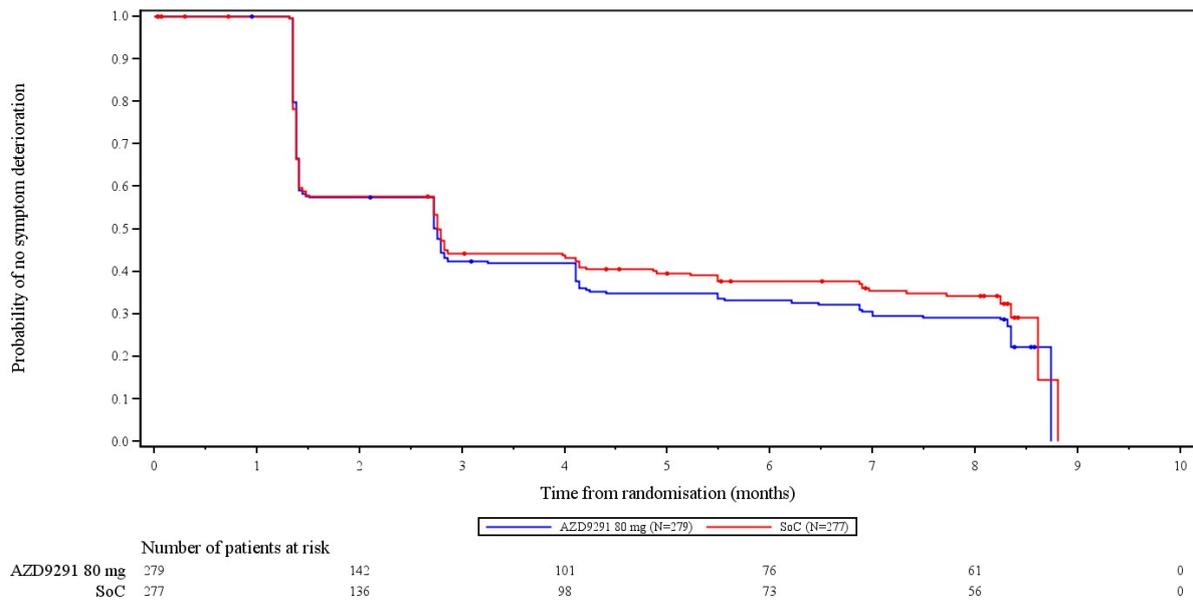


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für das Symptom Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

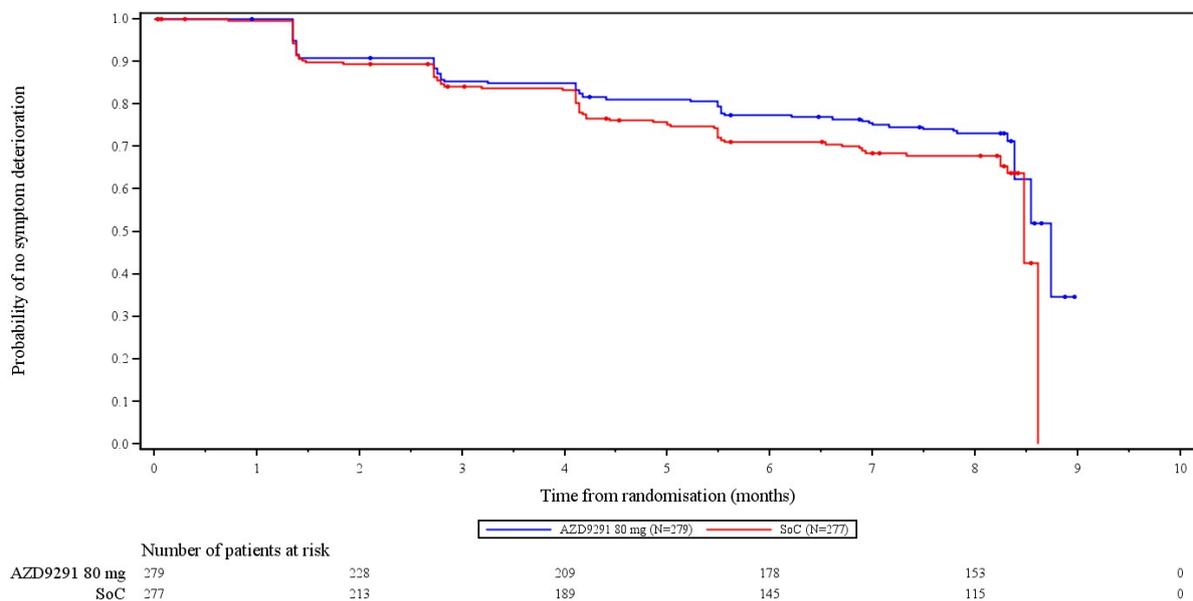


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

Die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-LC13, gemessen anhand der Zeit bis zur Verschlechterung, zeigten insgesamt ausgeglichene Ergebnisse zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-44).

Für das Symptom Alopezie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib, der jedoch nicht klinisch relevant ist. Eine Verschlechterung des Symptoms Alopezie um mindestens zehn Punkte trat bei Patienten im Kontrollarm deutlich häufiger auf als unter Osimertinib, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Kontrollarm zudem statistisch signifikant früher eintrat und einem unter Osimertinib um 28% verringerten Risiko eine Verschlechterung der Alopezie zu erleiden, entspricht (HR [95%-KI]: 0,72 [0,56; 0,91];  $p=0,007$ ) (Abbildung 4-16).

In den weiteren Symptomskalen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Für die Symptome Husten, Hämoptyse und Schmerzen in anderen Körperteilen zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib (Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-19). Für die Symptome Dyspnoe, wunder Mund, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter, periphere Neuropathie und Schmerzmedikation kann ein numerischer Vorteil zugunsten des Kontrollarms beobachtet werden (Abbildung 4-12, Abbildung 4-13, Abbildung 4-15, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18, Abbildung 4-20). Für das Symptom Dysphagie liegt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (Abbildung 4-14).

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die Zeit bis zur Verschlechterung folgende Ergebnisse (Tabelle 4-44):

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen wurde ein klinisch relevanter, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib beobachtet. Eine Verschlechterung dieses Symptoms um mindestens zehn Punkte trat bei Patienten im Kontrollarm deutlich häufiger auf, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Kontrollarm zudem statistisch signifikant früher eintrat (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,89];  $p=0,007$ ). Das Risiko eine Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen zu erleiden war demnach unter Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant um 34% verringert (Abbildung 4-23).

In den weiteren Symptomskalen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib zeigt sich in der Symptomskala Schmerzen sowie in den Symptomen Dyspnoe, Appetitverlust und finanzielle Schwierigkeiten (Abbildung 4-22, Abbildung 4-24, Abbildung 4-26, Abbildung 4-29). Für die Symptomskala Fatigue sowie die Symptome Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö kann ein numerischer Vorteil zugunsten des Kontrollarms beobachtet werden (Abbildung 4-21, Abbildung 4-25, Abbildung 4-27, Abbildung 4-28).

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

**4.3.1.3.1.9.2 Verbesserungsrate**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik - Verbesserungsrate - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	OR	RR	RD
							[95%-KI] <sup>b</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-LC13</b>									
Husten	248/279	32,80 27,156	114 (46,0)	252/277	33,47 28,771	112 (44,4)	1,06 [0,75; 1,51]	1,03 [0,85; 1,26]	1,5 [-7,2; 10,2]
							0,732		
Hämoptyse	248/279	3,90 14,324	21 (8,5)	252/277	2,91 10,745	14 (5,6)	1,57 [0,79; 3,23]	1,52 [0,80; 3,00]	2,9 [-1,6; 7,5]
							0,201		
Dyspnoe	248/279	22,49 23,060	99 (39,9)	252/277	25,04 22,809	112 (44,4)	0,83 [0,58; 1,18]	0,90 [0,73; 1,10]	-4,5 [-13,1; 4,1]
							0,306		
Wunder Mund	248/279	4,44 13,179	20 (8,1)	252/277	5,16 14,419	19 (7,5)	1,08 [0,56; 2,08]	1,07 [0,58; 1,97]	0,5 [-4,2; 5,3]
							0,827		
Dysphagie	248/279	4,97 13,985	27 (10,9)	252/277	5,29 13,901	20 (7,9)	1,42 [0,78; 2,63]	1,37 [0,79; 2,41]	3,0 [-2,2; 8,2]
							0,258		
Periphere Neuropathie	248/279	6,59 15,487	20 (8,1)	252/277	10,05 20,079	32 (12,7)	0,60 [0,33; 1,08]	0,64 [0,37; 1,07]	-4,6 [-10,1; 0,7]
							0,088		

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

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	OR	RR	RD
							[95%-KI] <sup>b</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>
Alopezie	248/279	5,11 15,024	19 (7,7)	252/277	6,35 16,413	12 (4,8)	1,66 [0,80; 3,59]	1,61 [0,81; 3,34]	2,9 [-1,3; 7,3]
							0,177		
Schmerzen in der Brust	248/279	19,49 25,294	79 (31,9)	252/277	20,77 25,698	74 (29,4)	1,12 [0,77; 1,65]	1,08 [0,83; 1,42]	2,5 [-5,6; 10,6]
							0,546		
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	248/279	17,61 24,350	67 (27,0)	252/277	19,05 26,255	63 (25,0)	1,11 [0,74; 1,66]	1,08 [0,80; 1,46]	2,0 [-5,7; 9,7]
							0,607		
Schmerzen in anderen Körperteilen	248/279	23,25 25,655	83 (33,5)	252/277	22,35 25,739	69 (27,4)	1,33 [0,91; 1,96]	1,22 [0,94; 1,60]	6,1 [-2,0; 14,1]
							0,139		
Schmerzmedikation	106/279	60,06 25,373	10 (9,4)	116/277	62,64 25,312	18 (15,5)	0,57 [0,24; 1,27]	0,61 [0,28; 1,23]	-6,1 [-14,9; 2,7]
							0,169		
<b>EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen</b>									
Fatigue	258/279	32,21 24,926	119 (46,1)	257/277	35,75 26,240	120 (46,7)	0,98 [0,69; 1,38]	0,99 [0,82; 1,19]	-0,6 [-9,2; 8,0]
							0,897		
Schmerzen	258/279	25,78 27,505	113 (43,8)	257/277	27,24 27,788	104 (40,5)	1,15 [0,81; 1,63]	1,08 [0,88; 1,33]	3,3 [-5,2; 11,8]
							0,444		

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

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	OR [95%-KI] <sup>b</sup>	RR [95%-KI] <sup>b</sup>	RD [95%-KI] <sup>b</sup>
							p-Wert		
Übelkeit und Erbrechen	258/279	7,30 14,904	53 (20,5)	257/277	7,20 13,624	51 (19,8)	1,04 [0,68; 1,61]	1,04 [0,73; 1,46]	0,7 [-6,3; 7,6]
							0,844		
<b>EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome</b>									
Dyspnoe	258/279	24,42 28,399	79 (30,6)	257/277	25,16 27,760	72 (28,0)	1,13 [0,78; 1,66]	1,09 [0,84; 1,43]	2,6 [-5,3; 10,5]
							0,516		
Schlaflosigkeit	258/279	25,58 27,900	90 (34,9)	257/277	30,22 28,394	103 (40,1)	0,80 [0,56; 1,14]	0,87 [0,69; 1,09]	-5,2 [-13,5; 3,2]
							0,223		
Appetitverlust	258/279	22,74 28,505	75 (29,1)	257/277	25,55 29,901	82 (31,9)	0,87 [0,60; 1,27]	0,91 [0,70; 1,18]	-2,8 [-10,8; 5,1]
							0,484		
Verstopfung	258/279	13,31 22,955	50 (19,4)	257/277	16,21 25,190	56 (21,8)	0,86 [0,56; 1,32]	0,89 [0,63; 1,25]	-2,4 [-9,4; 4,6]
							0,499		
Diarrhö	258/279	5,43 14,579	10 (3,9)	257/277	5,71 15,090	13 (5,1)	0,76 [0,32; 1,75]	0,77 [0,33; 1,71]	-1,2 [-4,9; 2,5]
							0,515		
Finanzielle Schwierigkeiten	258/279	15,37 24,258	61 (23,6)	257/277	16,47 26,699	43 (16,7)	1,54 [1,00; 2,39]	1,41 [1,00; 2,02]	6,9 [0,0; 13,8]
							0,050		

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

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	OR	RR	RD
							[95%-KI] <sup>b</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>
							p-Wert		
<p>a: Anzahl Patienten mit einem Baseline-Score.                      b: OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell.                      OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib.                      Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                      Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set                      Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>									

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigen sich für die Verbesserungsrate folgende Ergebnisse (Tabelle 4-45):

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Für die Symptome Husten, Hämoptyse, wunder Mund, Dysphagie, Alopezie, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter und Schmerzen in anderen Körperteilen zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib. Lediglich für die Symptome Dyspnoe und periphere Neuropathie sowie Schmerzmedikation ist ein numerischer Vorteil für den Kontrollarm zu beobachten.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die Verbesserungsrate folgende Ergebnisse (Tabelle 4-45):

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib kann für die Symptome Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und finanzielle Schwierigkeiten beobachtet werden. Ein numerischer Vorteil zugunsten des Kontrollarms zeigt sich für die Symptome Fatigue, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö.

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

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

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

**4.3.1.3.1.9.3 Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik - mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung MW, SE	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung MW, SE	MWD zur Baseline [95%-KI]	p- Wert <sup>b</sup>	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	p- Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-LC13</b>										
Husten	248/279	32,8 27,2	-11,37 (0,92)	252/277	33,5 28,8	-12,00 (0,92)	0,63 [-1,94; 3,20]	0,630	0,04 [-0,13; 0,22]	0,630
Hämoptyse	248/279	3,9 14,3	-2,31 (0,30)	252/277	2,9 10,7	-1,20 (0,30)	-1,12 [-1,95; -0,29]	0,008	-0,24 [-0,41; -0,06]	0,008
Dyspnoe	248/279	22,5 23,1	-3,80 (0,82)	252/277	25,0 22,8	-4,39 (0,82)	0,59 [-1,69; 2,87]	0,613	0,05 [-0,13; 0,22]	0,613
Wunder Mund	248/279	4,4 13,2	8,66 (0,95)	252/277	5,2 14,4	8,56 (0,95)	0,10 [-2,54; 2,74]	0,941	0,01 [-0,17; 0,18]	0,941
Dysphagie	248/279	5,0 14,0	1,43 (0,70)	252/277	5,3 13,9	2,28 (0,70)	-0,85 [-2,79; 1,10]	0,392	-0,08 [-0,25; 0,10]	0,393
Periphere Neuropathie	248/279	6,6 15,5	5,09 (0,86)	252/277	10,1 20,1	5,60 (0,86)	-0,51 [-2,90; 1,88]	0,674	-0,04 [-0,21; 0,14]	0,673
Alopezie	248/279	5,1 15,0	3,72 (0,77)	252/277	6,3 16,4	8,90 (0,77)	-5,18 [-7,33; -3,03]	<0,001	-0,42 [-0,60; -0,25]	<0,001
Schmerzen in der Brust	248/279	19,5 25,3	-6,81 (0,83)	252/277	20,8 25,7	-6,74 (0,83)	-0,07 [-2,37; 2,23]	0,953	-0,01 [-0,18; 0,17]	0,953
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	248/279	17,6 24,3	-4,04 (0,88)	252/277	19,0 26,3	-2,59 (0,88)	-1,46 [-3,90; 0,98]	0,240	-0,10 [-0,28; 0,07]	0,241

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

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung MW, SE	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung MW, SE	MWD zur Baseline [95%-KI]	p- Wert <sup>b</sup>	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	p- Wert <sup>b</sup>
Schmerzen in anderen Körper- teilen	248/279	23,3 25,7	-4,72 (0,92)	252/277	22,4 25,7	-2,79 (0,92)	-1,93 [-4,48; 0,62]	0,138	-0,13 [-0,31; 0,04]	0,138
Schmerz- medikation	93/279	60,6 25,0	-0,83 (1,95)	106/277	63,5 25,4	2,16 (1,82)	-3,00 [-8,26; 2,27]	0,263	-0,16 [-0,44; 0,12]	0,263
<b>EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen</b>										
Fatigue	253/279	32,0 24,8	-5,86 (0,99)	251/277	34,8 25,6	-4,95 (1,01)	-0,91 [-3,68; 1,87]	0,520	-0,06 [-0,23; 0,12]	0,521
Schmerzen	253/279	25,4 27,2	-8,49 (0,97)	251/277	26,7 27,5	-7,85 (0,99)	-0,64 [-3,35; 2,08]	0,646	-0,04 [-0,22; 0,13]	0,646
Übelkeit und Erbrechen	253/279	7,3 14,9	-2,87 (0,53)	251/277	7,0 13,4	-1,29 (0,55)	-1,59 [-3,09; -0,09]	0,038	-0,19 [-0,36; -0,01]	0,038
<b>EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome</b>										
Dyspnoe	253/279	24,5 28,1	-5,95 (1,05)	251/277	24,4 27,3	-5,52 (1,07)	-0,43 [-3,39; 2,52]	0,773	-0,03 [-0,20; 0,15]	0,773
Schlaflosigkeit	253/279	25,4 28,0	-10,81 (1,03)	251/277	30,1 28,4	-9,96 (1,06)	-0,85 [-3,76; 2,06]	0,567	-0,05 [-0,23; 0,12]	0,566
Appetitverlust	253/279	22,3 28,2	-6,36 (1,16)	251/277	25,0 29,5	-5,75 (1,18)	-0,62 [-3,87; 2,64]	0,710	-0,03 [-0,21; 0,14]	0,710
Verstopfung	253/279	13,2 22,9	-2,94 (0,88)	251/277	16,2 25,2	-3,64 (0,90)	0,69 [-1,79; 3,17]	0,583	0,05 [-0,13; 0,22]	0,583
Diarrhö	253/279	5,4 14,6	12,71 (1,06)	251/277	5,6 15,1	12,90 (1,09)	-0,19 [-3,17; 2,79]	0,900	-0,01 [-0,19; 0,16]	0,900
Finanzielle Schwierigkeiten	253/279	15,3 24,2	-5,38 (0,95)	251/277	15,8 25,9	-1,13 (0,97)	-4,25 [-6,90; -1,59]	0,002	-0,28 [-0,45; -0,10]	0,002

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

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung MW, SE	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung MW, SE	MWD zur Baseline [95%-KI]	p- Wert <sup>b</sup>	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	p- Wert <sup>b</sup>
<p>a: Patienten mit einem Baseline-Score und mindestens einem weiteren Wert aus den Studienvisiten bis Woche 36.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem MMRM-Modell mit Patienten, Behandlung, Visite, Behandlung-Visite-Interaktion als erläuternden Faktor und mit Baseline Symptomscore und Baseline Symptomscore-Visite-Interaktion als Kofaktoren. Behandlung, Visite und Behandlung-Visite-Interaktion wurden als fixe Effekte und Patienten als zufällige Effekte im Modell angepasst.</p> <p>c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>MWD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>										

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigen sich für die mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf folgende Ergebnisse (Tabelle 4-46):

Für das Symptom Alopezie zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (Hedges' g [95%-KI]: -0,42 [-0,60; -0,25];  $p < 0,001$ ).

Das Symptom Hämoptyse verbesserte sich im Zeitverlauf in beiden Studienarmen (negatives Vorzeichen der Veränderung zur Baseline). Die mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf zeigt einen statistisch signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten Unterschied zugunsten von Osimertinib (Hedges' g [95%-KI]: -0,24 [-0,41; -0,06];  $p = 0,008$ ).

In den weiteren Symptomskalen können keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Für die Symptome Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter, Schmerzen in anderen Körperteilen und Schmerzmedikation zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib. Für die Symptome Husten, Dyspnoe und wunder Mund kann ein numerischer Vorteil zugunsten des Kontrollarms beobachtet werden.

Für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf folgende Ergebnisse (Tabelle 4-46):

Die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (Hedges' g [95%-KI]: -0,19 [-0,36; -0,01];  $p = 0,038$ ) und finanzielle Schwierigkeiten (Hedges' g [95%-KI]: -0,28 [-0,45; -0,10];  $p = 0,002$ ) verbessern sich in beiden Studienarmen mit einem statistisch signifikanten, jedoch nicht klinisch relevanten, Unterschied zugunsten von Osimertinib.

In den weiteren Symptomskalen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Für die Symptomskalen Fatigue und Schmerzen sowie die Einzelsymptome Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib. Lediglich das Einzelsymptom Verstopfung zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten des Kontrollarms.

**4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT**

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe des Fragebogens EORTC QLQ-C30. Ergebnisse bis zum präspezifizierten Zeitpunkt (Woche 36) zu folgenden Skalen werden berichtet: <u>EORTC QLO-C30</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ globaler Gesundheitsstatus</li> <li>○ Funktionsskalen: körperliche Funktion Rollenfunktion kognitive Funktion emotionale Funktion soziale Funktion Die Werte der einzelnen Skalen liegen zwischen 0 und 100. Positive Veränderungen vom Ausgangswert im globalen Gesundheitsstatus und in den Funktionsskalen zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität und der krankheitsspezifischen Funktionalität an.</li> </ul> </li> <li>• <u>Erhebung:</u> Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 erfolgte alle sechs Wochen bis zum zweiten Progress. Bei jeder Erhebung wurde die Veränderung im Vergleich zur Baseline für jede Skala berechnet.</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> FAS</li> <li>• <u>Analysemethode:</u> Zeit bis zur Verschlechterung: Cox-Proportional Hazards Modell (post-hoc) Verbesserungsrate: logistisches Regressions-, log-binomiales und binomiales Modell (post-hoc) Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf: MMRM-Modell (post-hoc)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft (2-5). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Auswertung auf der FAS-Population beruht und alle randomisierten Patienten (N=556) umfasst. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Kontrollarms mit einer T790M-Resistenzmutation eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten. Dafür konnte der Prüfarzt die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation einsehen, sodass bis zu diesem Zeitpunkt keine Kenntnis der jeweiligen Behandlung vorlag. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine Folgetherapie mit Osimertinib (Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, die in die Analyse bis zur Woche 36 eingegangen sind, waren in beiden Behandlungsarmen hoch und lagen im Osimertinib-Arm bei mindestens 84% und im Kontrollarm bei mindestens 80%, sodass die Daten vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind.

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

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30

	Rücklaufquoten <sup>a, b</sup> [%]	
	Osimertinib	Kontrollarm
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Baseline	95	94
Woche 6	91	90
Woche 12	92	85
Woche 18	89	88
Woche 24	86	83
Woche 30	86	81
Woche 36	84	80
über alle Zeitpunkte hinweg	89	86
<p>a: Die Rücklaufquoten errechnen sich aus der Anzahl der auswertbaren Fragebögen im Verhältnis zur Anzahl an erwarteten Fragebögen.</p> <p>b: Die Rücklaufquoten gelten für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 gleichermaßen für den jeweiligen Zeitpunkt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set</p> <p>Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).</p>		

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 lag die Rücklaufquote im Osimertinib-Arm zur Baseline-Visite bei 95% bei einer Spanne von 84% bis 92% in allen weiteren Visiten (Durchschnitt über alle Zeitpunkte hinweg: 89%) (Tabelle 4-49). Im Kontrollarm betrug die Rücklaufquote zur Baseline-Visite 94%, die weiteren Visiten wiesen Rücklaufquoten von 80% bis 90% auf (Durchschnitt über alle Zeitpunkte hinweg: 86%).

**4.3.1.3.1.10.1 Zeit bis zur Verschlechterung**

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur Verschlechterung - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verschlech- terung (%)	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verschlech- terung (%)	HR [95%-KI] <sup>b</sup>	p-Wert
<b>EORTC QLQ-C30</b>								
Globaler Gesund- heitsstatus	258/ 279	62,50 23,203	99 (35,5)	257/ 277	58,75 22,836	99 (35,7)	0,94 [0,71; 1,24]	0,669
<b>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</b>								
Physische Funktion	258/ 279	79,61 21,617	98 (35,1)	257/ 277	75,72 20,995	86 (31,0)	1,09 [0,82; 1,46]	0,557
Rollenfunktion	258/ 279	77,78 28,154	112 (40,1)	257/ 277	75,03 29,097	109 (39,4)	0,99 [0,76; 1,28]	0,916
Kognitive Funktion	258/ 279	86,50 18,355	117 (41,9)	257/ 277	84,57 19,477	116 (41,9)	0,98 [0,75; 1,26]	0,848
Emotionale Funktion	258/ 279	74,81 20,037	78 (28,0)	257/ 277	72,86 22,079	82 (29,6)	0,87 [0,64; 1,19]	0,380
Soziale Funktion	258/ 279	80,56 24,643	101 (36,2)	257/ 277	77,30 26,132	96 (34,7)	0,95 [0,72; 1,26]	0,737
<p>a: Anzahl Patienten mit einem Baseline-Score. Bei dem Fehlen von Baselinewerten wurden die Patienten an Tag 1 zensiert.  b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell.  HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>								

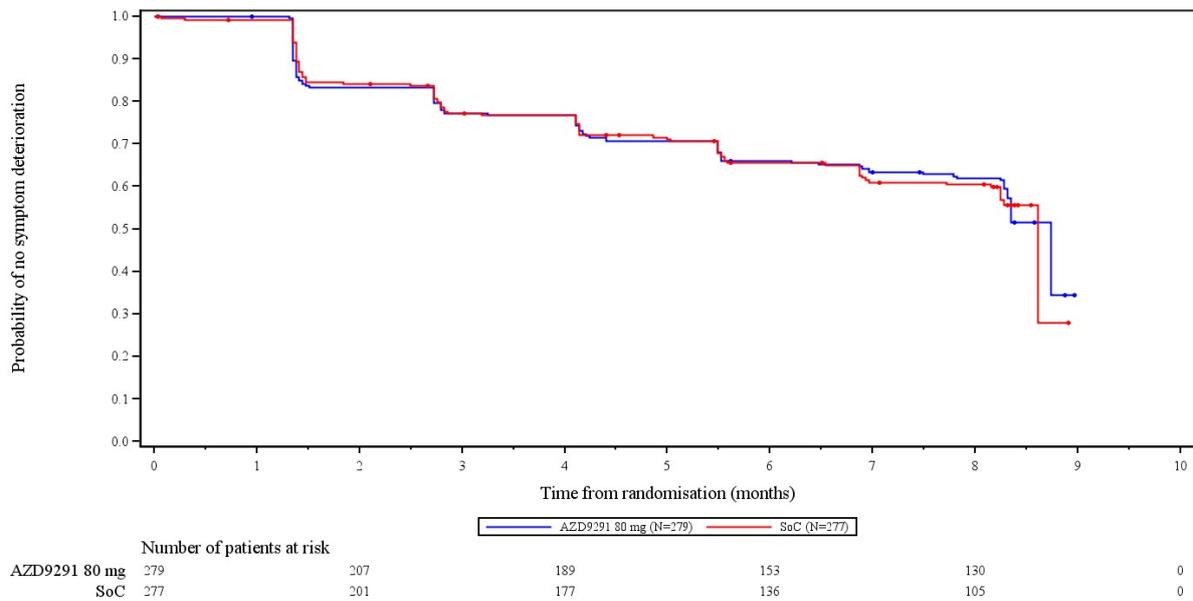


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

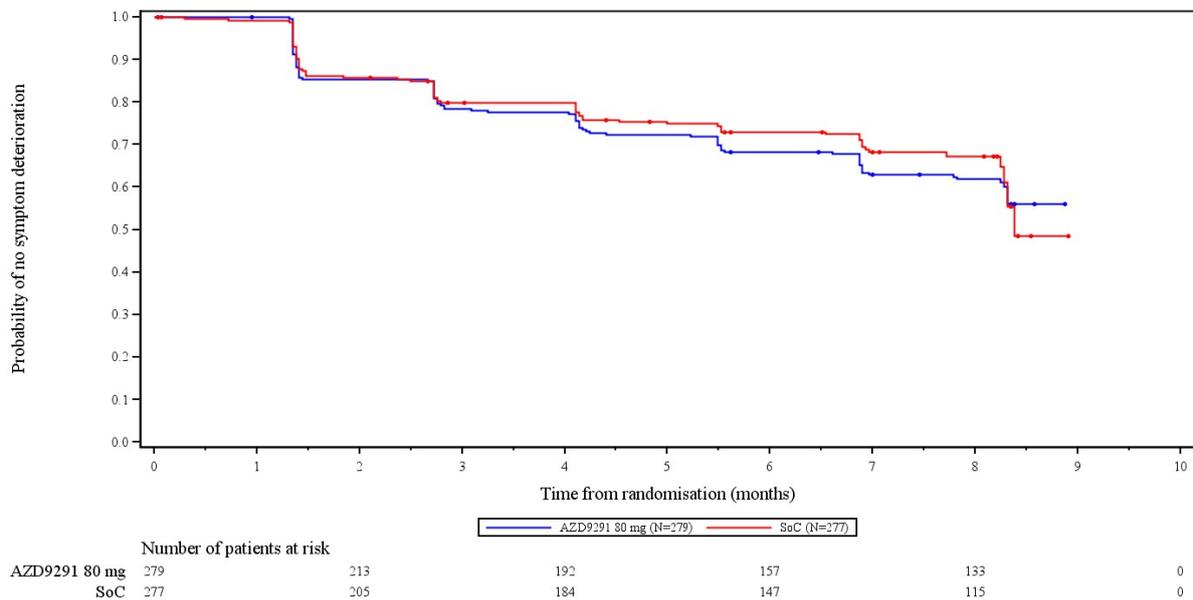


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala physische Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

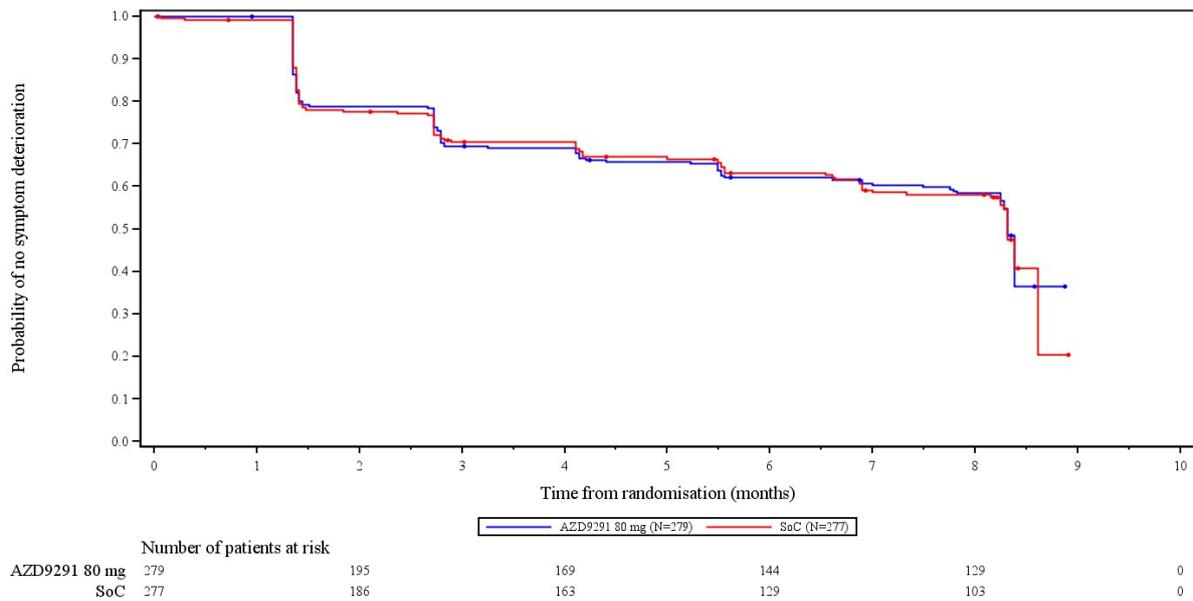


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

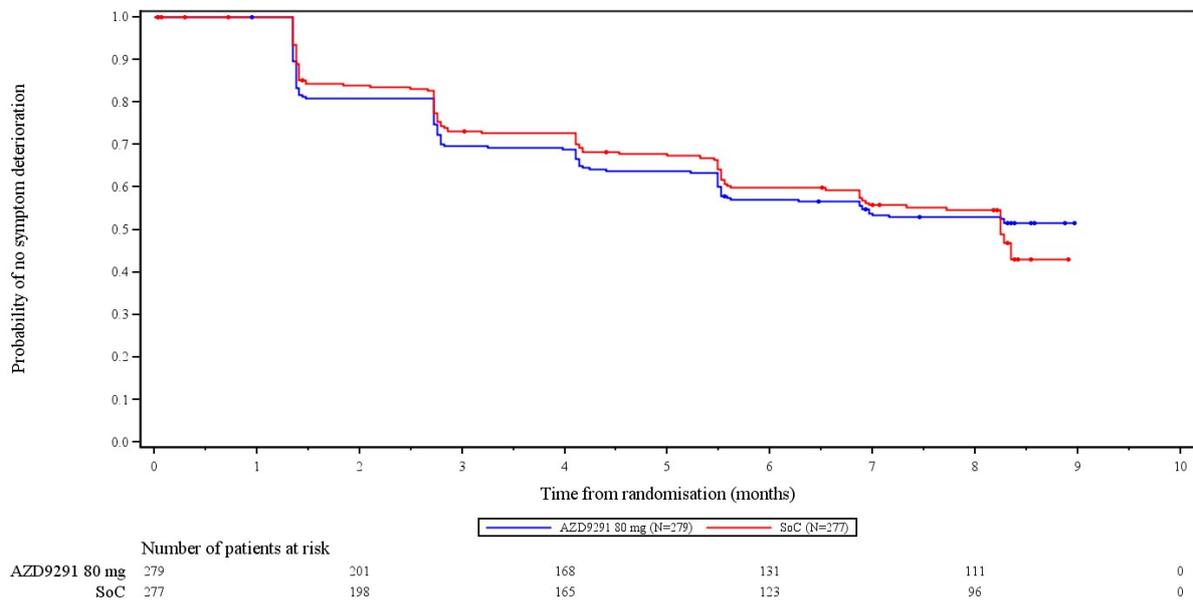


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

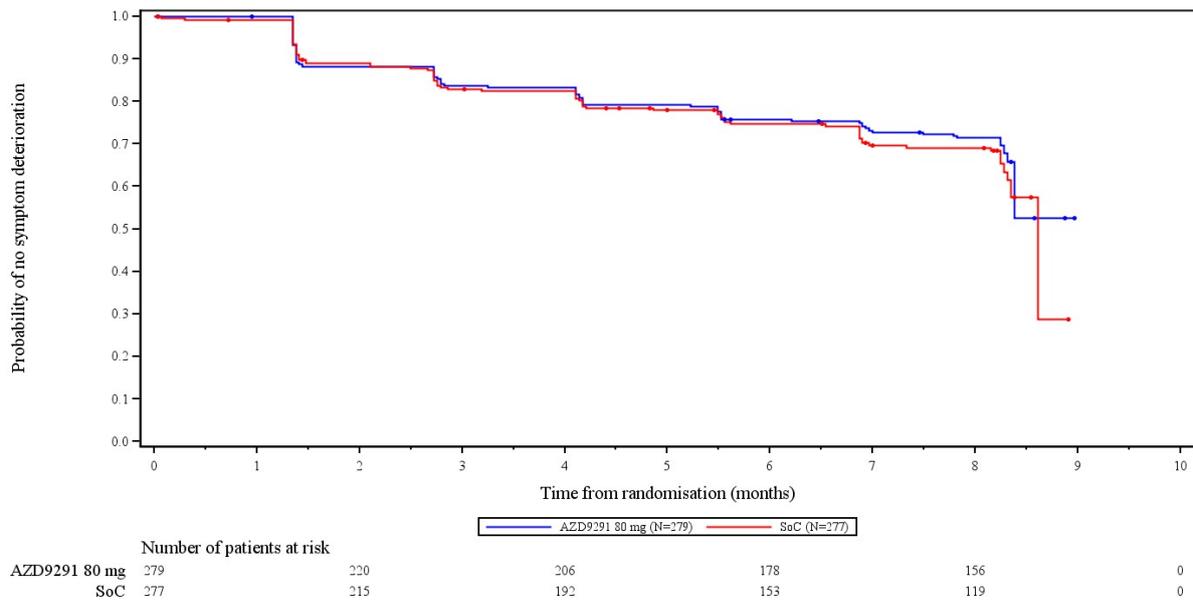


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

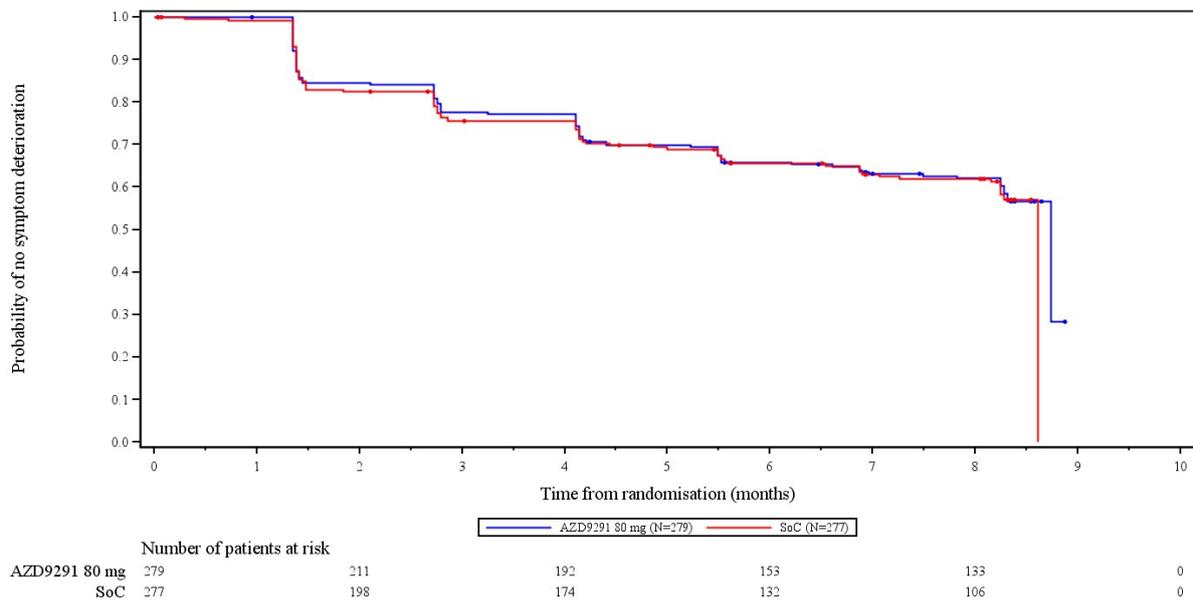


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur Verschlechterung für die Funktionsskala soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Quelle: Nachberechnungen DCO1 (82).

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) zeigen sich für die Zeit bis zur Verschlechterung folgende Ergebnisse (Tabelle 4-50):

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Für den globalen Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib (Abbildung 4-30, Abbildung 4-32, Abbildung 4-33, Abbildung 4-34, Abbildung 4-35). Lediglich für die Funktionsskala physische Funktion kann ein numerischer Vorteil zugunsten des Kontrollarms beobachtet werden (Abbildung 4-31).

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

**4.3.1.3.1.10.2 Verbesserungsrate**

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

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	OR	RR	RD
							[95%-KI] <sup>b</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>
p-Wert									
<b>EORTC QLQ-C30</b>									
Globaler Gesund- heitsstatus	258/279	62,50 23,203	102 (39,5)	257/277	58,75 22,836	102 (39,7)	0,99	1,00	-0,2
							[0,70; 1,41]	[0,80; 1,23]	[-8,6; 8,3]
							0,972		
<b>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</b>									
Physische Funktion	258/279	79,61 21,617	79 (30,6)	257/277	75,72 20,995	86 (33,5)	0,88	0,92	-2,8
							[0,61; 1,27]	[0,71; 1,18]	[-10,9; 5,2]
							0,489		
Rollenfunktion	258/279	77,78 28,154	90 (34,9)	257/277	75,03 29,097	91 (35,4)	0,98	0,99	-0,5
							[0,68; 1,40]	[0,78; 1,25]	[-8,8; 7,7]
							0,901		
Kognitive Funktion	258/279	86,50 18,355	72 (27,9)	257/277	84,57 19,477	67 (26,1)	1,10	1,07	1,8
							[0,74; 1,62]	[0,81; 1,43]	[-5,8; 9,5]
							0,639		
Emotionale Funktion	258/279	74,81 20,037	98 (38,0)	257/277	72,86 22,079	110 (42,8)	0,82	0,89	-4,8
							[0,57; 1,16]	[0,72; 1,09]	[-13,2; 3,7]
							0,265		
Soziale Funktion	258/279	80,56 24,643	97 (37,6)	257/277	77,30 26,132	97 (37,7)	0,99	1,00	-0,1
							[0,70; 1,42]	[0,80; 1,25]	[-8,5; 8,2]
							0,973		

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

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Patienten mit Verbes- serung (%)	OR	RR	RD
							[95%-KI] <sup>b</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>
<b>p-Wert</b>									
<p>a: Anzahl Patienten mit einem Baseline-Score.                      b: OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell.                      OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib.                      Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                      Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set                      Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>									

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) zeigen sich für die Verbesserungsrate folgende Ergebnisse (Tabelle 4-51):

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Die Effektschätzer zeigen einen numerischen Vorteil für Patienten im Osimertinib-Arm in der Funktionsskala kognitive Funktion. Ein numerischer Vorteil für Patienten im Kontrollarm zeigte sich in den Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion. Für den globalen Gesundheitsstatus und die soziale Funktion liegt für keinen Studienarm ein Vorteil vor.

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

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

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

**4.3.1.3.1.10.3 Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf**

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung MW, SE	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung MW, SE	MWD zur Baseline [95%-KI]	p- Wert <sup>b</sup>	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	p- Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30</b>										
Globaler Gesundheitsstatus	253/279	62,6 23,3	7,77 (0,95)	251/277	59,1 22,7	5,54 (0,97)	2,23 [-0,45; 4,91]	0,103	0,15 [-0,03; 0,32]	0,102
<b>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</b>										
Physische Funktion	253/279	79,8 21,5	4,90 (0,89)	251/277	76,3 20,6	3,79 (0,91)	1,10 [-1,40; 3,60]	0,386	0,08 [-0,10; 0,25]	0,385
Rollenfunktion	253/279	78,1 27,7	6,52 (1,07)	251/277	75,5 28,6	4,39 (1,10)	2,13 [-0,89; 5,14]	0,166	0,12 [-0,05; 0,30]	0,166
Kognitive Funktion	253/279	86,6 18,4	1,79 (0,82)	251/277	84,8 19,2	-0,66 (0,83)	2,44 [0,15; 4,74]	0,037	0,19 [0,01; 0,36]	0,037
Emotionale Funktion	253/279	75,1 19,9	10,03 (0,82)	251/277	73,0 21,9	6,98 (0,83)	3,05 [0,76; 5,35]	0,009	0,23 [0,06; 0,41]	0,009
Soziale Funktion	253/279	80,6 24,7	8,77 (0,97)	251/277	77,8 25,9	5,49 (0,99)	3,28 [0,55; 6,02]	0,019	0,21 [0,03; 0,38]	0,019

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

Skala	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung MW, SE	n <sup>a</sup> / N	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung MW, SE	MWD zur Baseline [95%-KI]	p- Wert <sup>b</sup>	Hedges' g <sup>c</sup> , [95%-KI]	p- Wert <sup>b</sup>
<p>a: Patienten mit einem Baseline-Score und mindestens einem weiteren Wert aus den Studienvisiten bis Woche 36.</p> <p>b: Der p-Wert beruht auf einem MMRM-Modell mit Patienten, Behandlung, Visite, Behandlung-Visite-Interaktion als erläuternde Variable und mit Baseline Symptomscore und Baseline Symptomscore-Visite-Interaktion als Kofaktoren. Behandlung, Visite und Behandlung-Visite-Interaktion wurden als fixe Effekte und Patienten als zufällige Effekte im Modell angepasst.</p> <p>c: Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>MWD &gt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>										

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) zeigen sich für die Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf folgende Ergebnisse (Tabelle 4-52):

Für die Funktionsskalen emotionale Funktion (Hedges' g [95%-KI]: 0,23 [0,06; 0,41];  $p=0,009$ ) und soziale Funktion (Hedges' g [95%-KI]: 0,21 [0,03; 0,38];  $p=0,019$ ) wurde sowohl im Verlauf der Osimertinib-Behandlung als auch im Kontrollarm eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline beobachtet (positives Vorzeichen der Veränderung zur Baseline). Die mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf zeigt für beide Funktionsskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Osimertinib. Jedoch liegen diese Effekte nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle und sind daher klinisch nicht relevant.

Für die Funktionsskala kognitive Funktion wurde im Verlauf der Osimertinib-Behandlung eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde im Kontrollarm eine Verschlechterung der kognitiven Funktion beobachtet, was durch eine Verringerung des Punktescores gekennzeichnet ist (negatives Vorzeichen der Veränderung zur Baseline). Die mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Osimertinib (Hedges' g [95%-KI]: 0,19 [0,01; 0,36];  $p=0,037$ ). Jedoch liegt auch dieser Effekt nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher klinisch nicht relevant.

Es können keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Für den globalen Gesundheitsstatus sowie für die Funktionsskalen physische Funktion und Rollenfunktion zeigt sich jedoch ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib.

**4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse (UE) - RCT**

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
FLAURA	<p><b>Unerwünschte Ereignisse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Definition:</u> UE wurden nach internationalen anerkannten Standards der GCP erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.0) und für die Einteilung in Schweregrade wurden die CTCAE (Version 4.03) herangezogen. Zu den UE werden sowohl die SUE als auch die nicht schwerwiegenden UE gezählt. Ein UE wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird oder nicht. <u>Es wurden folgende UE dargestellt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE</li> <li>○ SUE</li> <li>○ Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li>○ UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math></li> <li>○ UE auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von <math>\geq 10\%</math> auf Ebene der PT</li> <li>○ SUE auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von <math>\geq 1\%</math> auf Ebene der PT</li> <li>○ Therapieabbruch aufgrund von UE auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von <math>\geq 1\%</math> auf Ebene der PT</li> <li>○ UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> auf Ebene der SOC und einer Häufigkeit von <math>\geq 5\%</math> auf Ebene der PT</li> <li>○ UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene.</li> </ul> </li> <li>• <u>Erhebung:</u> Die Erfassung von UE durch den Prüfarzt erfolgte ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Ende einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase nach Absetzen der Studienmedikation oder bis zu einem Tag vor Beginn der protokollkonformen ersten Folgetherapie mit Osimertinib im Kontrollarm (Therapiewechsel). UE wurden in dem CRF dokumentiert.</li> <li>• <u>Analysepopulation:</u> SAS</li> <li>• <u>Analysemethode:</u> Kaplan-Meier-Methode (grafisch) Cox-Proportional Hazards Modell (post-hoc) Logistisches Regressions-, log-binomiales und binomiales Modell (post-hoc)</li> </ul> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft (2-5). Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte verblindet. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse beruht auf der SAS-Population, die alle randomisierten Patienten (globale Rekrutierungsphase), die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Daten nach dieser Gabe zur Verfügung standen (N=556), umfasst. Dies entspricht im Falle der FLAURA-Studie der FAS-Population, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse sind über sämtliche Studiendokumente hinweg sowie in der Publikation zur Studie transparent und konsistent beschrieben. Da die mediane Behandlungsdauer zum DCO1 im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm deutlich länger ist (Osimertinib 16,20 Monate vs. Kontrollarm 11,53 Monate), könnte die Analyse der naiven Häufigkeiten zuungunsten von Osimertinib verzerrt sein. Daher wurden zusätzlich expositionszeitadjustierte Auswertungen in Form von Überlebenszeitanalysen (Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses) durchgeführt, um eine mögliche Verzerrung zu adressieren. Dieses Vorgehen folgt der Vorgehensweise des IQWiG in den Nutzenbewertungen zu Pertuzumab und Palbociclib (83, 84). Des Weiteren kann eine informative Zensurierung der Daten nicht ausgeschlossen werden, da unerwünschte Ereignisse nur bis zum Behandlungsende (+28 Tage) und nicht darüber hinaus in die Analyse eingegangen sind.

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

**4.3.1.3.1.11.1 Gesamthäufigkeiten**

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Gesamthäufigkeiten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD	HR
					[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>
					p-Wert			p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
FLAURA DCO1	279	273 (97,8)	277	271 (97,8)	1,01	1,00	0,02	0,90
					[0,31; 3,26]	[0,97; 1,03]	[-2,55; 2,59]	[0,76; 1,07]
					0,990			0,223
FLAURA 90 DSU	279	273 (97,8)	277	271 (97,8)	1,01	1,00	0,02	0,90
					[0,31; 3,26]	[0,97; 1,03]	[-2,55; 2,59]	[0,76; 1,07]
					0,990			0,232
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>								
FLAURA DCO1	279	60 (21,5)	277	70 (25,3)	0,81	0,85	-3,77	0,73
					[0,55; 1,20]	[0,63; 1,15]	[-10,80; 3,27]	[0,51; 1,02]
					0,294			0,069
FLAURA 90 DSU	279	63 (22,6)	277	72 (26,0)	0,83	0,87	-3,41	0,73
					[0,56; 1,22]	[0,65; 1,17]	[-10,54; 3,72]	[0,52; 1,02]
					0,348			0,066
<b>Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>								
FLAURA DCO1	279	37 (13,3)	277	49 (17,7)	0,71	0,75	-4,43	0,65
					[0,45; 1,13]	[0,50; 1,11]	[-10,47; 1,58]	[0,42; 0,99]
					0,148			0,044
FLAURA 90 DSU	279	37 (13,3)	277	49 (17,7)	0,71	0,75	-4,43	0,64
					[0,45; 1,13]	[0,50; 1,11]	[-10,47; 1,58]	[0,42; 0,98]
					0,148			0,041
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3</b>								
FLAURA DCO1	279	95 (34,1)	277	124 (44,8)	0,64	0,76	-10,72	0,61
					[0,45; 0,90]	[0,61; 0,94]	[-18,74; -2,61]	[0,47; 0,80]
					0,010			<0,001
FLAURA 90 DSU	279	103 (36,9)	277	125 (45,1)	0,71	0,82	-8,21	0,65
					[0,51; 1,00]	[0,67; 1,00]	[-16,31; -0,04]	[0,50; 0,85]
					0,049			0,001
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR &lt;1 oder RD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).</p>								

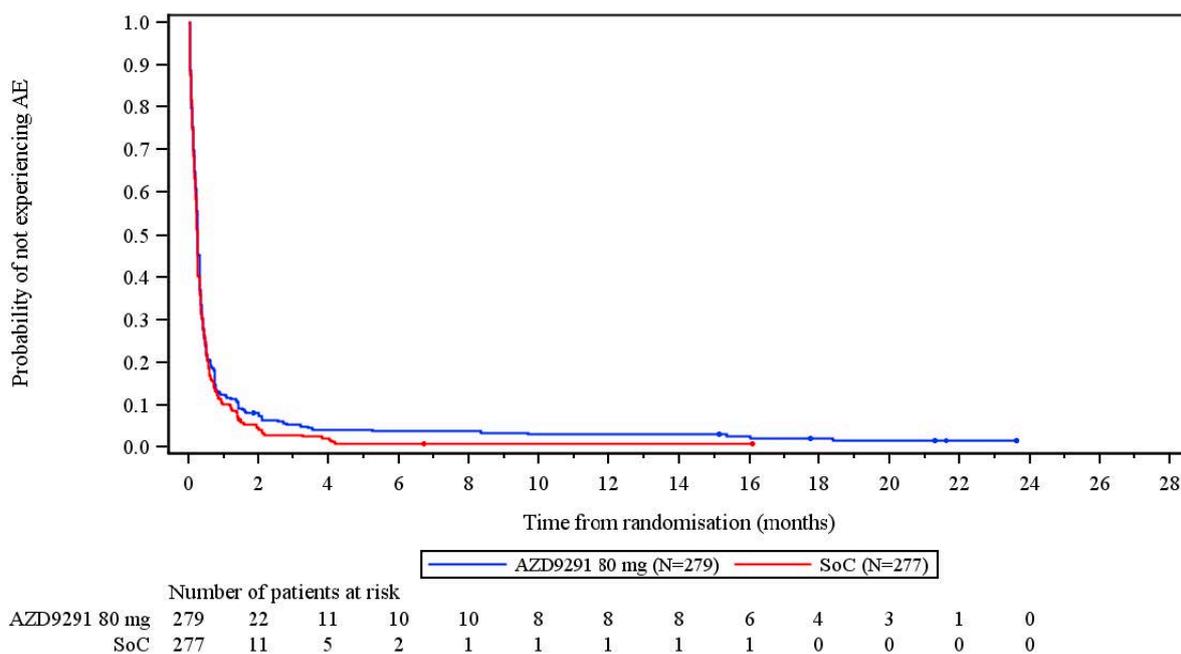


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (DCO1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (85).

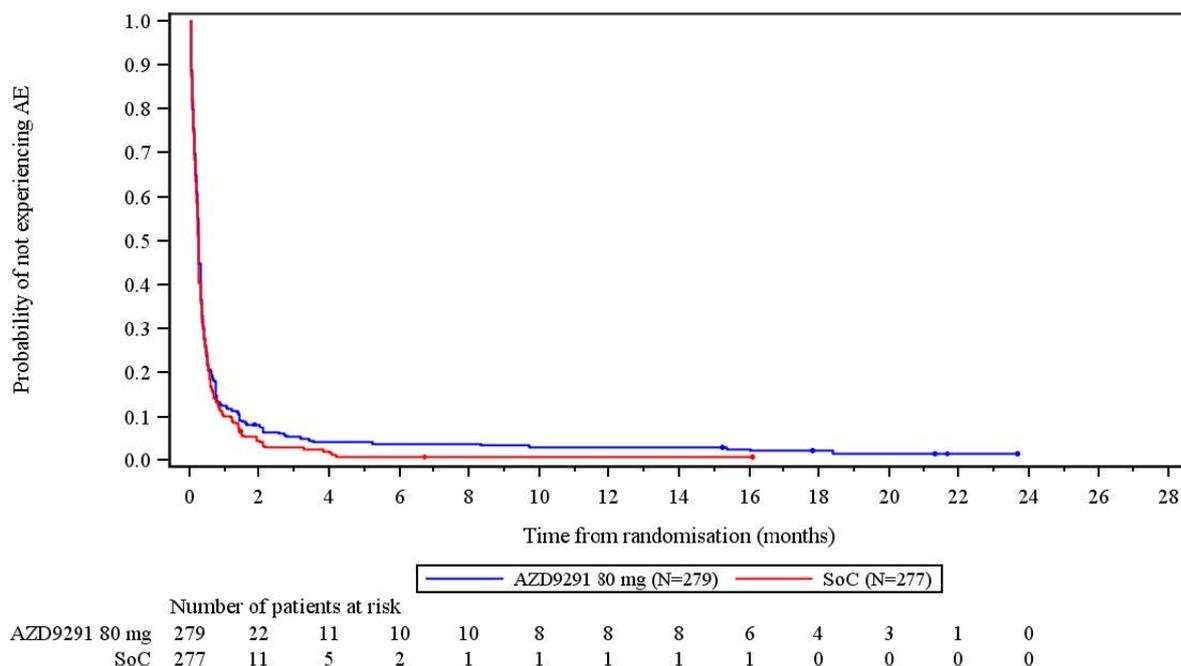


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (90 DSU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen 90 DSU (86).

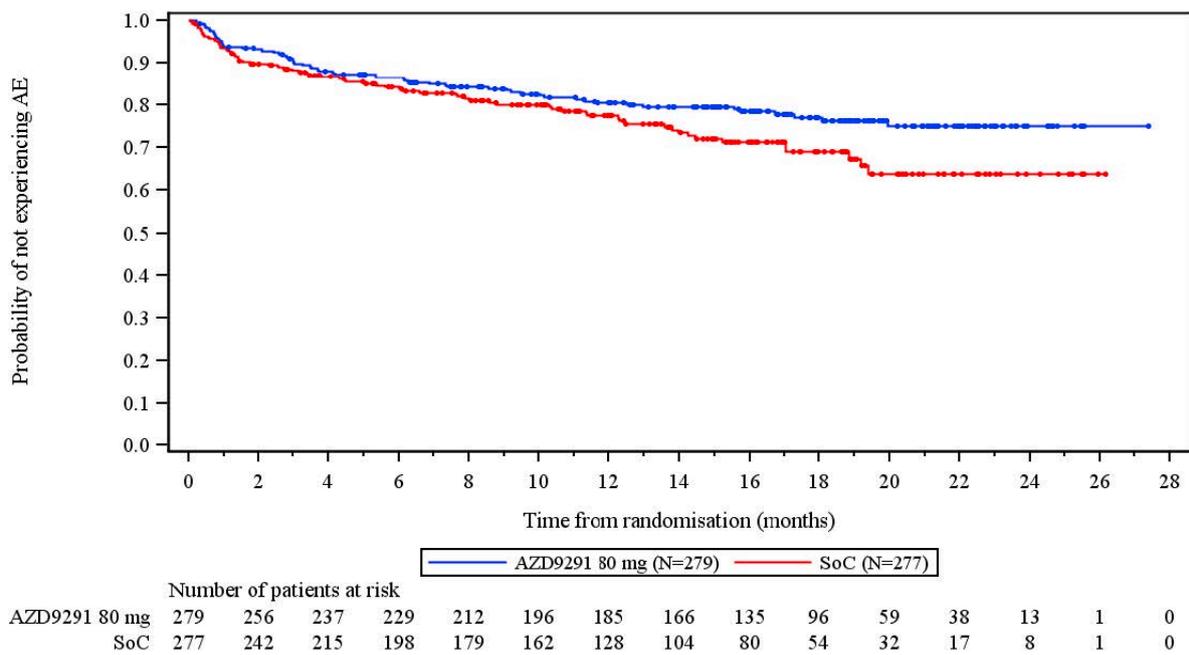


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (DCO1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (85).

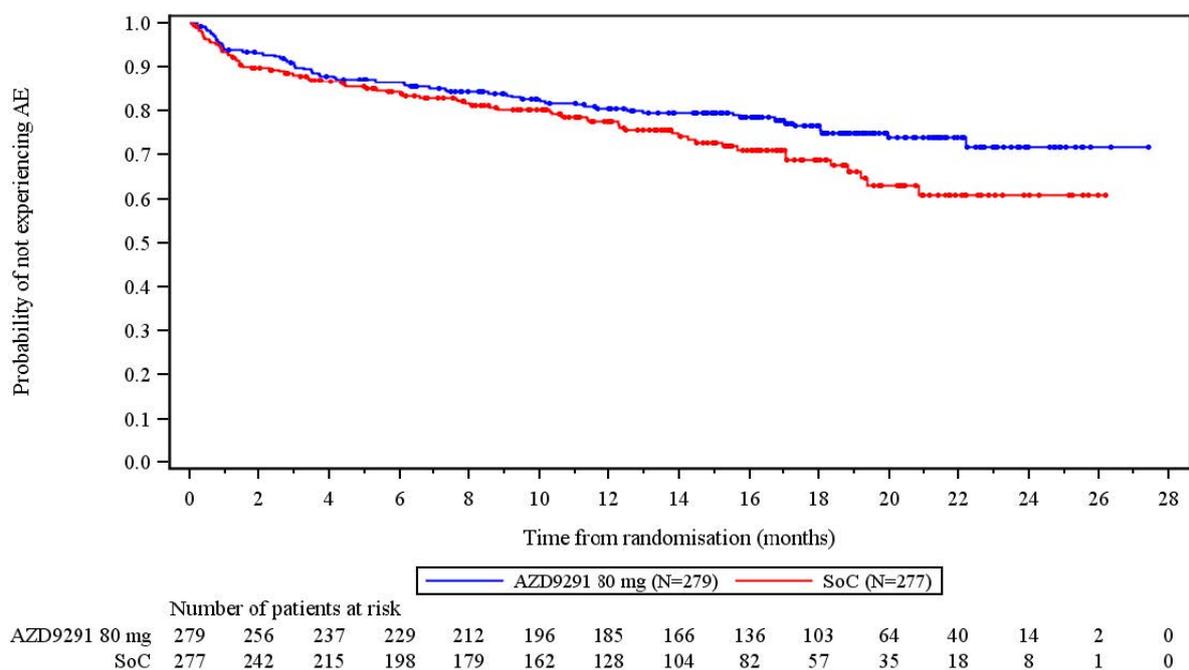


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (90 DSU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen 90 DSU (86).

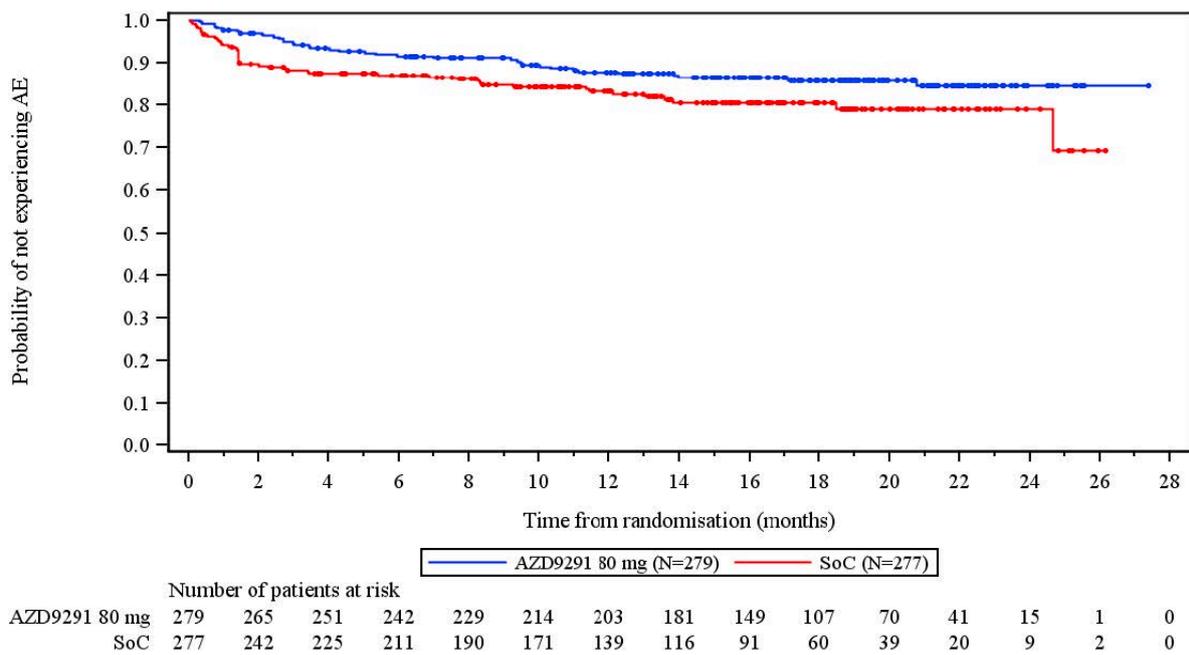


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (DCO1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen DCO1 (85).

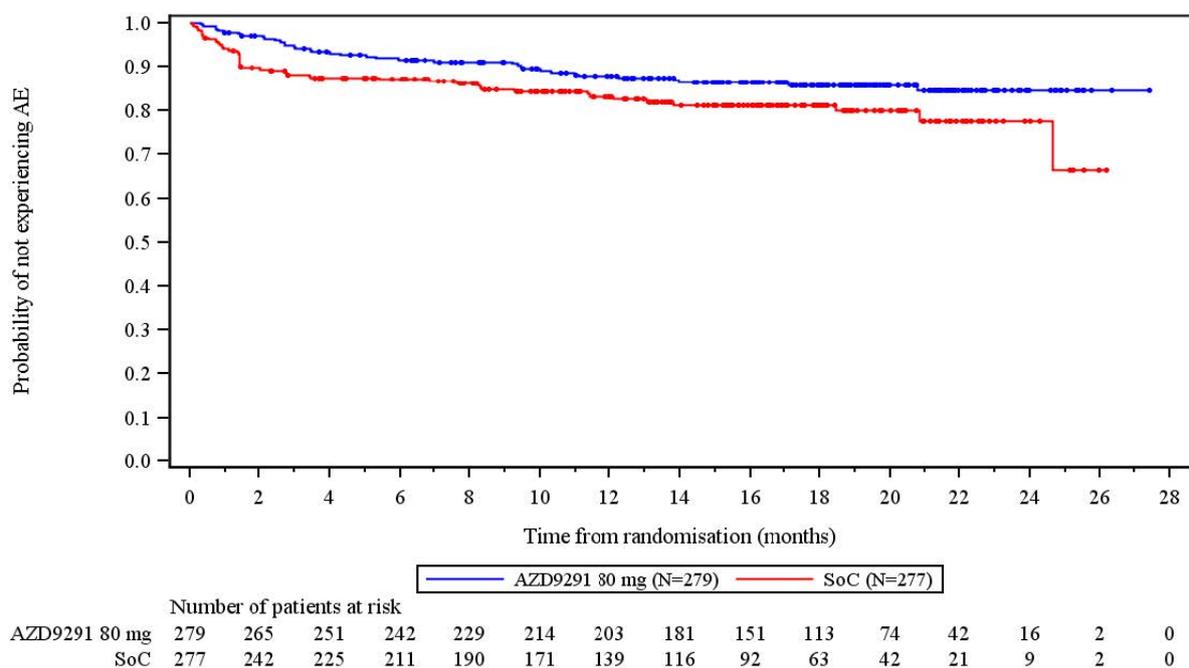


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (90 DSU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungen 90 DSU (86).

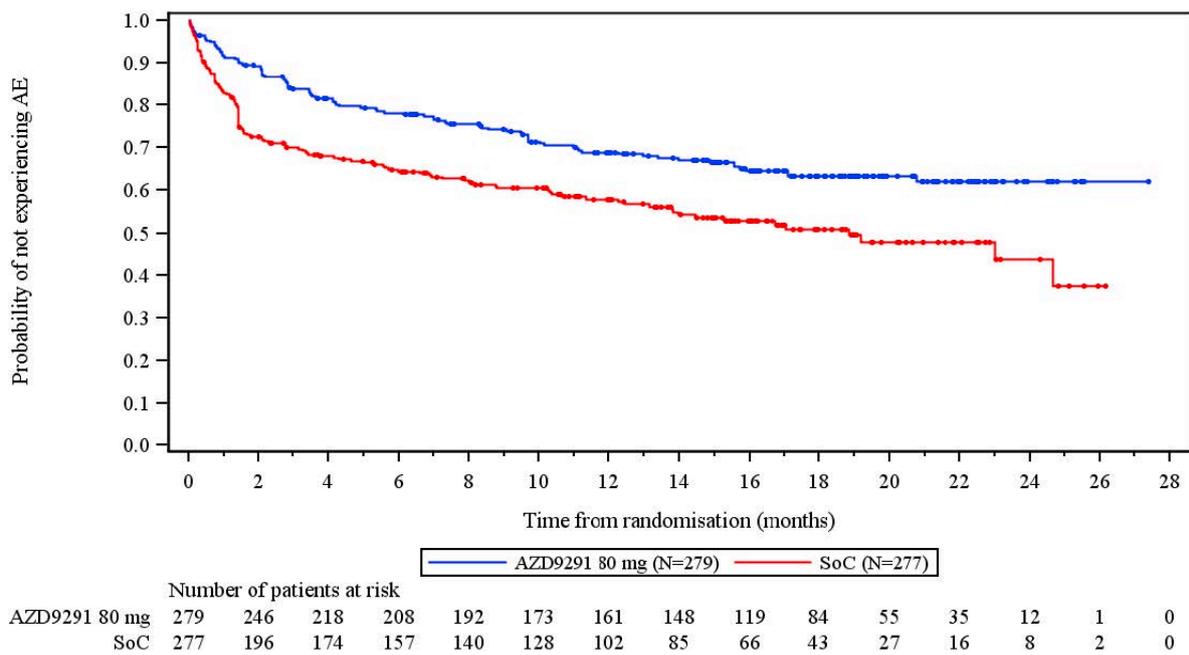


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad  $\geq 3$  (DCO1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Quelle: Nachberechnungen DCO1 (85).

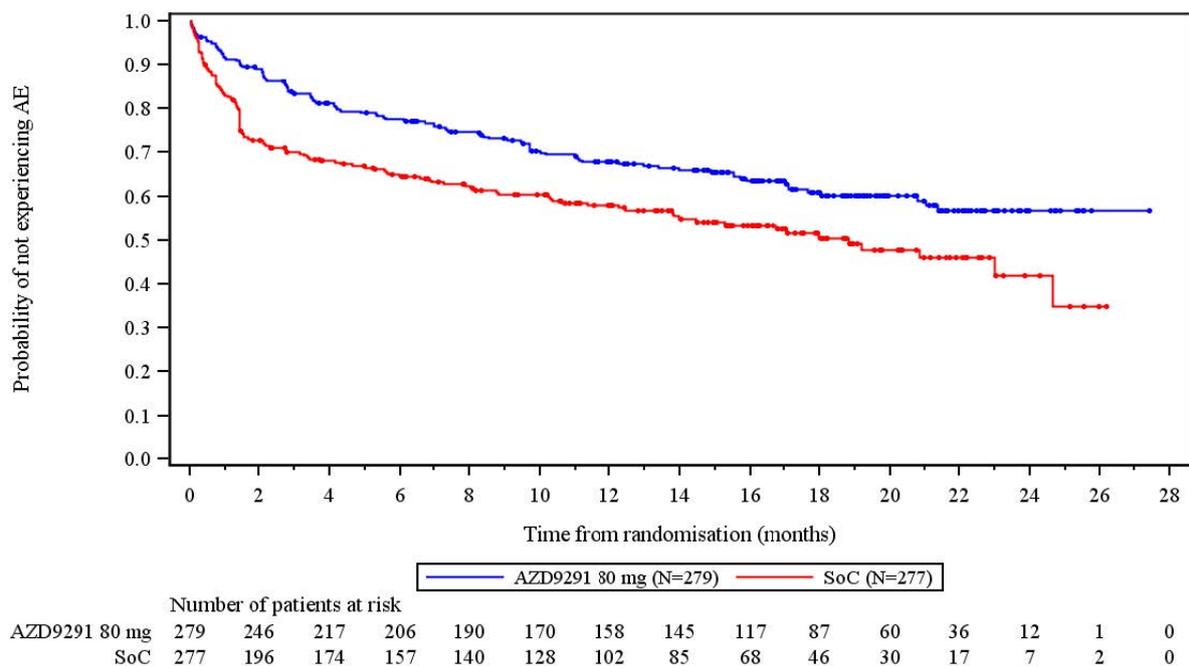


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad  $\geq 3$  (90 DSU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Quelle: Nachberechnungen 90 DSU (86).

Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Behandlungsarmen für eine vergleichbare Anzahl an Patienten berichtet (Osimertinib: 97,8%; Kontrollarm: 97,8%). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,03];  $p=0,990$ ). Da die Analyse der naiven Häufigkeiten aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten (Osimertinib 16,20 Monate vs. Kontrollarm 11,53 Monate) zuungunsten von Osimertinib verzerrt sein könnte, wurden expositionszeitadjustierte Analysen durchgeführt. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,90 [0,76; 1,07];  $p=0,223$ ) (Tabelle 4-55, Abbildung 4-36).

In der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lag bei Betrachtung der naiven Häufigkeiten ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib zwischen den Behandlungsarmen vor. Unter Osimertinib wurde für 21,5% der Patienten ein Ereignis berichtet im Vergleich zu 25,3% der Patienten im Kontrollarm. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,85 [0,63; 1,15];  $p=0,294$ ). Das Risiko, ein Ereignis zu erleiden, ist in der expositionszeitadjustierten Analyse nicht statistisch signifikant reduziert (HR [95%-KI]: 0,73 [0,51; 1,02];  $p=0,069$ ) (Tabelle 4-55, Abbildung 4-38), jedoch lässt sich auch hier ein Trend zugunsten von Osimertinib erkennen.

Ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen trat im Kontrollarm im Vergleich zum Osimertinib-Arm häufiger auf (Osimertinib: 13,3%; Kontrollarm: 17,7%). Dieser numerische Vorteil zugunsten von Osimertinib ist jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,75 [0,50; 1,11];  $p=0,148$ ). Das Risiko eines Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ist in der Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines solchen Ereignisses unter Osimertinib statistisch signifikant geringer im Vergleich zum Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,99];  $p=0,044$ ) und entspricht einem klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Osimertinib (Tabelle 4-55, Abbildung 4-40).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  wurden für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, statistisch signifikant seltener berichtet (Osimertinib: 34,1%; Kontrollarm: 44,8%; RR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,94];  $p=0,010$ ). In der expositionszeitadjustierten Analyse ist der Unterschied ebenfalls statistisch signifikant sowie klinisch relevant und entspricht einer Risikoreduktion um 39% (HR [95%-KI]: 0,61 [0,47; 0,80];  $p<0,001$ ) (Tabelle 4-55). Anhand des bereits in den ersten Wochen stark divergierenden Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurven wird deutlich, dass die Patienten bereits frühzeitig von Osimertinib profitieren. Der sehr früh einsetzende Vorteil von Osimertinib gegenüber dem Kontrollarm wird über die Zeit weiter ausgeprägt und verdeutlicht, dass Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum seltener und deutlich später unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  erleiden. (Abbildung 4-42).

**4.3.1.3.1.11.2 Unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC und Ebene der PT (Häufigkeit ≥10%)**

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC und Ebene der PT (Häufigkeit ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Unerwünschte Ereignisse insgesamt	DCO1	279	273 (97,8)	277	271 (97,8)	1,01 [0,31; 3,26]	1,00 [0,97; 1,03]	0,02 [-2,55; 2,59]	0,90 [0,76; 1,07] 0,223
						0,990			
	90 DSU	279	273 (97,8)	277	271 (97,8)	1,01 [0,31; 3,26]	1,00 [0,97; 1,03]	0,02 [-2,55; 2,59]	0,90 [0,76; 1,07] 0,232
						0,990			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	DCO1	279	75 (26,9)	277	30 (10,8)	3,03 [1,92; 4,87]	2,48 [1,70; 3,73]	16,05 [9,70; 22,44]	2,54 [1,68; 3,93] <0,001
						<0,001			
	90 DSU	279	80 (28,7)	277	31 (11,2)	3,19 [2,04; 5,09]	2,56 [1,78; 3,81]	17,48 [11,01; 23,98]	2,59 [1,73; 3,97] <0,001
						<0,001			
Anämie	DCO1	279	34 (12,2)	277	25 (9,0)	1,40 [0,81; 2,43]	1,35 [0,83; 2,23]	3,16 [-1,97; 8,35]	1,23 [0,74; 2,08] 0,433
						0,225			
	90 DSU	279	37 (13,3)	277	26 (9,4)	1,48 [0,87; 2,53]	1,41 [0,88; 2,29]	3,88 [-1,39; 9,21]	1,27 [0,77; 2,11] 0,356
						0,148			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Herzerkrankungen	DCO1	279	24 (8,6)	277	19 (6,9)	1,28 [0,68; 2,42]	1,25 [0,71; 2,27]	1,74 [-2,73; 6,27]	1,06 [0,58; 1,96] 0,847
						0,441			
	90 DSU	279	26 (9,3)	277	21 (7,6)	1,25 [0,69; 2,30]	1,23 [0,71; 2,16]	1,74 [-2,92; 6,44]	0,97 [0,54; 1,75] 0,913
						0,461			
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	DCO1	279	12 (4,3)	277	13 (4,7)	0,91 [0,40; 2,05]	0,92 [0,42; 1,99]	-0,39 [-3,96; 3,14]	0,81 [0,36; 1,78] 0,593
						0,823			
	90 DSU	279	13 (4,7)	277	14 (5,1)	0,92 [0,42; 2,00]	0,92 [0,44; 1,94]	-0,39 [-4,08; 3,26]	0,79 [0,37; 1,70] 0,548
						0,829			
Endokrine Erkrankungen	DCO1	279	2 (0,7)	277	2 (0,7)	0,99 [0,15; 6,47]	0,99 [0,12; 8,22]	-0,01 [-1,66; 1,65]	0,94 [0,11; 7,84] 0,951
						0,994			
	90 DSU	279	2 (0,7)	277	2 (0,7)	0,99 [0,15; 6,47]	0,99 [0,12; 8,22]	-0,01 [-1,66; 1,65]	0,94 [0,11; 7,84] 0,951
						0,994			

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Augenerkrankungen	DCO1	279	45 (16,1)	277	55 (19,9)	0,78 [0,50; 1,20]	0,81 [0,57; 1,16]	-3,73 [-10,13; 2,66]	0,73 [0,49; 1,08] 0,112
						0,252			
	90 DSU	279	47 (16,8)	277	57 (20,6)	0,78 [0,51; 1,20]	0,82 [0,58; 1,16]	-3,73 [-10,23; 2,76]	0,71 [0,48; 1,05] 0,089
						0,259			
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	DCO1	279	219 (78,5)	277	208 (75,1)	1,21 [0,82; 1,80]	1,05 [0,95; 1,15]	3,40 [-3,62; 10,42]	0,94 [0,78; 1,14] 0,535
						0,342			
	90 DSU	279	223 (79,9)	277	209 (75,5)	1,30 [0,87; 1,94]	1,06 [0,97; 1,16]	4,48 [-2,44; 11,40]	0,95 [0,78; 1,15] 0,577
						0,205			
<i>Diarrhö</i>	DCO1	279	161 (57,7)	277	159 (57,4)	1,01 [0,72; 1,42]	1,01 [0,87; 1,16]	0,31 [-7,90; 8,51]	0,91 [0,73; 1,14] 0,421
						0,942			
	90 DSU	279	162 (58,1)	277	161 (58,1)	1,00 [0,71; 1,40]	1,00 [0,87; 1,15]	-0,06 [-8,25; 8,13]	0,91 [0,73; 1,13] 0,384
						0,989			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
<i>Erbrechen</i>	DCO1	279	31 (11,1)	277	29 (10,5)	1,07 [0,62; 1,83]	1,06 [0,66; 1,72]	0,64 [-4,56; 5,85]	0,93 [0,56; 1,55] 0,773
	0,807								
90 DSU	279	36 (12,9)	277	29 (10,5)	1,27 [0,75; 2,14]	1,23 [0,78; 1,97]	2,43 [-2,93; 7,83]	1,04 [0,64; 1,71] 0,880	
	0,371								
<i>Übelkeit</i>	DCO1	279	39 (14,0)	277	52 (18,8)	0,70 [0,44; 1,10]	0,74 [0,51; 1,09]	-4,79 [-10,97; 1,35]	0,65 [0,43; 0,99] 0,042
	0,126								
90 DSU	279	45 (16,1)	277	54 (19,5)	0,79 [0,51; 1,23]	0,83 [0,58; 1,18]	-3,37 [-9,75; 3,00]	0,69 [0,46; 1,03] 0,069	
	0,299								
<i>Verstopfung</i>	DCO1	279	42 (15,1)	277	35 (12,6)	1,23 [0,76; 1,99]	1,19 [0,79; 1,82]	2,42 [-3,34; 8,20]	1,02 [0,65; 1,60] 0,942
	0,409								
90 DSU	279	45 (16,1)	277	36 (13,0)	1,29 [0,80; 2,08]	1,24 [0,83; 1,87]	3,13 [-2,74; 9,03]	1,04 [0,67; 1,62] 0,867	
	0,295								

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	DCO1	279	113 (40,5)	277	99 (35,7)	1,22 [0,87; 1,73]	1,13 [0,92; 1,40]	4,76 [-3,31; 12,80]	1,04 [0,79; 1,36] 0,790
	90 DSU	279	120 (43,0)	277	100 (36,1)	0,248			1,07 [0,82; 1,41] 0,593
<i>Fatigue</i>	DCO1	279	38 (13,6)	277	33 (11,9)	1,17 [0,71; 1,93]	1,14 [0,74; 1,78]	1,71 [-3,87; 7,30]	1,07 [0,67; 1,71] 0,790
	90 DSU	279	39 (14,0)	277	33 (11,9)	0,546			1,08 [0,68; 1,73] 0,732
<i>Pyrexie</i>	DCO1	279	28 (10,0)	277	11 (4,0)	2,70 [1,35; 5,76]	2,53 [1,32; 5,21]	6,06 [1,91; 10,46]	2,15 [1,10; 4,52] 0,025
	90 DSU	279	29 (10,4)	277	11 (4,0)	0,004			2,21 [1,13; 4,63] 0,019
						0,003			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Leber- und Gallenerkrankungen <sup>d</sup>	DCO1	279	7 (2,5)	277	16 (5,8)	0,42 [0,16; 1,00]	0,43 [0,17; 1,00]	-3,27 [-6,80; 0,00]	0,38 [0,15; 0,89] 0,025
						0,050			
	90 DSU	279	6 (2,2)	277	16 (5,8)	0,36 [0,13; 0,89]	0,37 [0,14; 0,89]	-3,63 [-7,10; -0,45]	0,33 [0,12; 0,81] 0,014
						0,026			
Erkrankungen des Immunsystems	DCO1	279	3 (1,1)	277	7 (2,5)	0,42 [0,09; 1,52]	0,43 [0,09; 1,51]	-1,45 [-3,95; 0,78]	0,36 [0,08; 1,29] 0,117
						0,192			
	90 DSU	279	3 (1,1)	277	7 (2,5)	0,42 [0,09; 1,52]	0,43 [0,09; 1,51]	-1,45 [-3,95; 0,78]	0,36 [0,08; 1,29] 0,117
						0,192			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	DCO1	279	185 (66,3)	277	168 (60,6)	1,28 [0,90; 1,81]	1,09 [0,96; 1,24]	5,66 [-2,34; 13,62]	1,02 [0,83; 1,26] 0,848
						0,166			
	90 DSU	279	188 (67,4)	277	171 (61,7)	1,28 [0,90; 1,82]	1,09 [0,96; 1,24]	5,65 [-2,30; 13,56]	1,01 [0,82; 1,24] 0,933
						0,164			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	DCO1	279	28 (10,0)	277	18 (6,5)	1,61 [0,87; 3,02]	1,54 [0,88; 2,78]	3,54 [-1,04; 8,22]	1,34 [0,74; 2,46] 0,333
	90 DSU	279	30 (10,8)	277	18 (6,5)	0,129			1,40 [0,79; 2,56] 0,257
<i>Paronychie</i>	DCO1	279	81 (29,0)	277	80 (28,9)	1,01 [0,70; 1,45]	1,01 [0,77; 1,31]	0,15 [-7,39; 7,69]	0,89 [0,66; 1,22] 0,483
	90 DSU	279	82 (29,4)	277	82 (29,6)	0,969			0,88 [0,64; 1,19] 0,400
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	DCO1	279	28 (10,0)	277	23 (8,3)	1,23 [0,69; 2,21]	1,21 [0,72; 2,06]	1,73 [-3,10; 6,60]	0,94 [0,54; 1,66] 0,837
	90 DSU	279	28 (10,0)	277	25 (9,0)	0,479			0,86 [0,50; 1,49] 0,583
						0,685			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Untersuchungen	DCO1	279	114 (40,9)	277	131 (47,3)	0,77 [0,55; 1,08]	0,86 [0,71; 1,04]	-6,43 [-14,63; 1,82]	0,75 [0,59; 0,97] 0,028
						0,127			
	90 DSU	279	116 (41,6)	277	133 (48,0)	0,77 [0,55; 1,08]	0,87 [0,72; 1,04]	-6,44 [-14,65; 1,83]	0,75 [0,58; 0,96] 0,024
						0,127			
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	DCO1	279	18 (6,5)	277	75 (27,1)	0,19 [0,10; 0,31]	0,24 [0,14; 0,38]	-20,62 [-26,68; -14,70]	0,20 [0,11; 0,32] <0,001
						<0,001			
	90 DSU	279	18 (6,5)	277	75 (27,1)	0,19 [0,10; 0,31]	0,24 [0,14; 0,38]	-20,62 [-26,68; -14,70]	0,20 [0,11; 0,32] <0,001
						<0,001			
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	DCO1	279	26 (9,3)	277	68 (24,5)	0,32 [0,19; 0,51]	0,38 [0,24; 0,57]	-15,23 [-21,40; -9,15]	0,32 [0,20; 0,49] <0,001
						<0,001			
	90 DSU	279	26 (9,3)	277	68 (24,5)	0,32 [0,19; 0,51]	0,38 [0,24; 0,57]	-15,23 [-21,40; -9,15]	0,32 [0,20; 0,49] <0,001
						<0,001			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
<i>EKG (Verlängerung des QT-Intervalls)</i>	DCO1	279	28 (10,0)	277	11 (4,0)	2,70 [1,35; 5,76]	2,53 [1,32; 5,21]	6,06 [1,91; 10,46]	2,39 [1,22; 5,01] 0,010
	0,004								
90 DSU	279	28 (10,0)	277	12 (4,3)	2,46 [1,25; 5,13]	2,32 [1,23; 4,64]	5,70 [1,49; 10,14]	2,16 [1,12; 4,41] 0,020	
	0,008								
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	DCO1	279	84 (30,1)	277	90 (32,5)	0,90 [0,62; 1,28]	0,93 [0,72; 1,19]	-2,38 [-10,08; 5,32]	0,80 [0,59; 1,08] 0,142
	0,544								
90 DSU	279	92 (33,0)	277	93 (33,6)	0,97 [0,68; 1,39]	0,98 [0,78; 1,24]	-0,60 [-8,42; 7,23]	0,82 [0,62; 1,10] 0,186	
	0,881								
<i>Appetitlosigkeit</i>	DCO1	279	56 (20,1)	277	52 (18,8)	1,09 [0,71; 1,66]	1,07 [0,76; 1,50]	1,30 [-5,29; 7,89]	0,93 [0,64; 1,36] 0,711
	0,699								
90 DSU	279	62 (22,2)	277	54 (19,5)	1,18 [0,78; 1,78]	1,14 [0,82; 1,58]	2,73 [-4,04; 9,49]	0,96 [0,66; 1,39] 0,823	
	0,429								

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	DCO1	279	106 (38,0)	277	82 (29,6)	1,46 [1,02; 2,08]	1,28 [1,02; 1,63]	8,39 [0,53; 16,18]	1,19 [0,89; 1,59] 0,243
	0,036								
90 DSU	279	115 (41,2)	277	86 (31,0)	1,56 [1,10; 2,21]	1,33 [1,06; 1,67]	10,17 [2,20; 18,06]	1,19 [0,90; 1,58] 0,213	
	0,012								
<i>Rückenschmerzen<sup>c</sup></i>	90 DSU	279	31 (11,1)	277	23 (8,3)	1,38 [0,79; 2,46]	1,34 [0,80; 2,26]	2,81 [-2,13; 7,80]	1,10 [0,65; 1,92] 0,718
						0,263			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubil- dungen (einschl. Zysten und Polypen)	DCO1	279	13 (4,7)	277	9 (3,2)	1,46 [0,62; 3,58]	1,43 [0,63; 3,42]	1,41 [-1,88; 4,81]	1,20 [0,52; 2,93] 0,667
	0,392								
90 DSU	279	13 (4,7)	277	9 (3,2)	1,46 [0,62; 3,58]	1,43 [0,63; 3,42]	1,41 [-1,88; 4,81]	1,20 [0,52; 2,93] 0,667	
	0,392								
Erkrankungen des Nervensystems	DCO1	279	98 (35,1)	277	73 (26,4)	1,51 [1,05; 2,18]	1,33 [1,04; 1,72]	8,77 [1,11; 16,37]	1,20 [0,89; 1,63] 0,237
	0,025								
90 DSU	279	101 (36,2)	277	79 (28,5)	1,42 [1,00; 2,04]	1,27 [1,00; 1,62]	7,68 [-0,09; 15,40]	1,11 [0,83; 1,50] 0,477	
	0,053								

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Kopfschmerz	DCO1	279	33 (11,8)	277	19 (6,9)	1,82 [1,02; 3,34]	1,72 [1,02; 3,02]	4,97 [0,16; 9,90]	1,47 [0,84; 2,63] 0,180
						0,043			
	90 DSU	279	33 (11,8)	277	19 (6,9)	1,82 [1,02; 3,34]	1,72 [1,02; 3,02]	4,97 [0,16; 9,90]	1,46 [0,84; 2,63] 0,183
						0,043			
Psychiatrische Erkrankungen	DCO1	279	43 (15,4)	277	34 (12,3)	1,30 [0,80; 2,12]	1,26 [0,83; 1,92]	3,14 [-2,62; 8,92]	1,06 [0,67; 1,67] 0,813
						0,284			
	90 DSU	279	46 (16,5)	277	35 (12,6)	1,37 [0,85; 2,21]	1,30 [0,87; 1,97]	3,85 [-2,02; 9,75]	1,07 [0,69; 1,68] 0,758
						0,197			
Erkrankungen der Niere und Harnwege	DCO1	279	26 (9,3)	277	24 (8,7)	1,08 [0,60; 1,95]	1,08 [0,63; 1,84]	0,65 [-4,15; 5,47]	0,93 [0,53; 1,63] 0,796
						0,787			
	90 DSU	279	31 (11,1)	277	24 (8,7)	1,32 [0,75; 2,33]	1,28 [0,78; 2,15]	2,45 [-2,54; 7,48]	1,07 [0,63; 1,84] 0,814
						0,333			

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	DCO1	279	13 (4,7)	277	6 (2,2)	2,21 [0,86; 6,36]	2,15 [0,86; 6,05]	2,49 [-0,51; 5,73]	1,90 [0,75; 5,41] 0,181
						0,102			
	90 DSU	279	14 (5,0)	277	7 (2,5)	2,04 [0,83; 5,45]	1,99 [0,84; 5,17]	2,49 [-0,67; 5,86]	1,70 [0,70; 4,48] 0,244
						0,120			
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Media- stinums	DCO1	279	129 (46,2)	277	122 (44,0)	1,09 [0,78; 1,53]	1,05 [0,87; 1,26]	2,19 [-6,07; 10,44]	0,95 [0,74; 1,21] 0,662
						0,603			
	90 DSU	279	134 (48,0)	277	124 (44,8)	1,14 [0,82; 1,59]	1,07 [0,90; 1,28]	3,26 [-5,02; 11,52]	0,95 [0,75; 1,22] 0,706
						0,440			
<i>Dyspnoe</i>	DCO1	279	35 (12,5)	277	20 (7,2)	1,84 [1,05; 3,33]	1,74 [1,04; 2,99]	5,32 [0,39; 10,37]	1,52 [0,88; 2,68] 0,132
						0,034			
	90 DSU	279	36 (12,9)	277	21 (7,6)	1,81 [1,03; 3,23]	1,70 [1,03; 2,89]	5,32 [0,31; 10,44]	1,47 [0,86; 2,56] 0,159
						0,038			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
<i>Husten</i>	DCO1	279	46 (16,5)	277	42 (15,2)	1,10 [0,70; 1,75]	1,09 [0,74; 1,60]	1,33 [-4,76; 7,42]	0,96 [0,63; 1,47] 0,856
						0,669			
	90 DSU	279	51 (18,3)	277	42 (15,2)	1,25 [0,80; 1,96]	1,21 [0,83; 1,76]	3,12 [-3,10; 9,34]	1,05 [0,69; 1,58] 0,832
						0,324			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	DCO1	279	216 (77,4)	277	241 (87,0)	0,51 [0,32; 0,80]	0,89 [0,82; 0,96]	-9,58; [-15,92; -3,28]	0,65 [0,54; 0,78] <0,001
						0,003			
	90 DSU	279	216 (77,4)	277	241 (87,0)	0,51 [0,32; 0,80]	0,89 [0,82; 0,96]	-9,58; [-15,92; -3,28]	0,65 [0,54; 0,78] <0,001
						0,003			
<i>Alopezie</i>	DCO1	279	20 (7,2)	277	35 (12,6)	0,53 [0,30; 0,94]	0,57 [0,33; 0,95]	-5,47 [-10,53; -0,54]	0,50 [0,29; 0,87] 0,013
						0,030			
	90 DSU	279	20 (7,2)	277	35 (12,6)	0,53 [0,30; 0,94]	0,57 [0,33; 0,95]	-5,47 [-10,53; -0,54]	0,50 [0,29; 0,87] 0,013
						0,030			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
<i>Dermatitis acneiform</i>	DCO1	279	71 (25,4)	277	134 (48,4)	0,36 [0,25; 0,52]	0,53 [0,41; 0,66]	-22,93 [-30,62; -15,05]	0,41 [0,30; 0,54] <0,001
						<0,001			
	90 DSU	279	71 (25,4)	277	134 (48,4)	0,36 [0,25; 0,52]	0,53 [0,41; 0,66]	-22,93 [-30,62; -15,05]	0,41 [0,30; 0,54] <0,001
						<0,001			
<i>Juckreiz</i>	DCO1	279	48 (17,2)	277	43 (15,5)	1,13 [0,72; 1,78]	1,11 [0,76; 1,62]	1,68 [-4,49; 7,86]	1,01 [0,67; 1,53] 0,962
						0,592			
	90 DSU	279	48 (17,2)	277	43 (15,5)	1,13 [0,72; 1,78]	1,11 [0,76; 1,62]	1,68 [-4,49; 7,86]	1,01 [0,67; 1,53] 0,964
						0,592			
<i>makulopapulöser Hautausschlag</i>	DCO1	279	37 (13,3)	277	45 (16,2)	0,79 [0,49; 1,26]	0,82 [0,54; 1,22]	-2,98 [-8,92; 2,92]	0,74 [0,47; 1,14] 0,167
						0,321			
	90 DSU	279	37 (13,3)	277	45 (16,2)	0,79 [0,49; 1,26]	0,82 [0,54; 1,22]	-2,98 [-8,92; 2,92]	0,74 [0,47; 1,14] 0,167
						0,321			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
<i>Stomatitis</i>	DCO1	279	80 (28,7)	277	56 (20,2)	1,59 [1,07; 2,35]	1,42 [1,06; 1,92]	8,46 [1,33; 15,56]	1,38 [0,99; 1,96] 0,061
						0,020			
	90 DSU	279	80 (28,7)	277	56 (20,2)	1,59 [1,07; 2,35]	1,42 [1,06; 1,92]	8,46 [1,33; 15,56]	1,38 [0,99; 1,96] 0,060
						0,020			
<i>Trockene Haut</i>	DCO1	279	88 (31,5)	277	90 (32,5)	0,96 [0,67; 1,37]	0,97 [0,76; 1,24]	-0,95 [-8,70; 6,80]	0,90 [0,67; 1,21] 0,496
						0,810			
	90 DSU	279	88 (31,5)	277	90 (32,5)	0,96 [0,67; 1,37]	0,97 [0,76; 1,24]	-0,95 [-8,70; 6,80]	0,90 [0,67; 1,21] 0,500
						0,810			
Gefäßerkrankungen	DCO1	279	35 (12,5)	277	23 (8,3)	1,58 [0,92; 2,79]	1,51 [0,92; 2,52]	4,24 [-0,83; 9,39]	1,39 [0,83; 2,39] 0,216
						0,101			
	90 DSU	279	38 (13,6)	277	24 (8,7)	1,66 [0,97; 2,89]	1,57 [0,98; 2,59]	4,96 [-0,26; 10,25]	1,39 [0,84; 2,36] 0,202
						0,062			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR &lt;1 oder RD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>c: Zum ersten Datenschnitt (12.06.2017) war für das Ereignis Rückenschmerzen (Ebene der PT) die Häufigkeit für das Auftreten eines Ereignisses &lt;10%.</p> <p>d: Aufgrund nachträglicher Datenbankkorrekturen liegen für Leber- und Gallenerkrankungen für den Datenschnitt des 90 DSU (25.09.2017) weniger Ereignisse vor. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).</p>									

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten bei Patienten des Osimertinib-Arms im Vergleich zu jenen im Kontrollarm statistisch signifikant häufiger auf (Osimertinib: 26,9%; Kontrollarm: 10,8%; RR [95%-KI]: 2,48 [1,70; 3,73];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-56). In der expositionszeitadjustierten Analyse ist der Unterschied ebenfalls statistisch signifikant sowie klinisch relevant (HR [95%-KI]: 2,54 [1,68; 3,93];  $p < 0,001$ ).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden unter Osimertinib für 78,5% der Patienten berichtet im Vergleich zu 75,1% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-56). Dieser Unterschied auf Ebene der Systemorganklasse ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. Auf der Ebene des bevorzugten Begriffes Übelkeit zeigt sich jedoch ein numerischer Vorteil für Patienten im Osimertinib-Arm (Osimertinib: 14,0%; Kontrollarm: 18,8%; RR [95%-KI]: 0,74 [0,51; 1,09];  $p = 0,126$ ), der in der expositionszeitadjustierten Analyse einem um 35% statistisch signifikant verringerten Risiko, Übelkeit zu erleiden, entspricht (HR [95%-KI]: 0,65 [0,43; 0,99];  $p = 0,042$ ). Dieser Unterschied in den Behandlungsarmen ist jedoch nicht klinisch relevant.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden unter Osimertinib für 40,5% der Patienten berichtet im Vergleich zu 35,7% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-56). Auf der Ebene des bevorzugten Begriffes Pyrexie zeigte sich für 10% der Patienten unter Osimertinib und 4,0% der Patienten im Kontrollarm ein Ereignis (RR [95%-KI]: 2,53 [1,32; 5,21] (Tabelle 4-56). In der expositionszeitadjustierten Analyse ist der Unterschied zwar statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant (HR [95%-KI]: 2,15 [1,10; 4,52];  $p = 0,025$ ).

Leber- und Gallenerkrankungen wurden unter Osimertinib für 2,5% der Patienten berichtet im Vergleich zu 5,8% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-56). Dieser Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,43 [0,17; 1,00];  $p = 0,050$ ) ist in der expositionszeitadjustierten Analyse in Form eines um 62% reduzierten Risikos, Leber- und Gallenerkrankungen zu erleiden, statistisch signifikant sowie klinisch relevant (HR [95%-KI]: 0,38 [0,15; 0,89];  $p = 0,025$ ).

Unerwünschte Ereignisse, die in Untersuchungen festgestellt wurden, wurden unter Osimertinib für 40,9% der Patienten berichtet im Vergleich zu 47,3% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-56). Dieser Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,86 [0,71; 1,04];  $p=0,127$ ) ist in der expositionszeitadjustierten Analyse in Form eines um 25% reduzierten Risikos, nachteilige Untersuchungsergebnisse zu erhalten, statistisch signifikant, jedoch klinisch nicht relevant (HR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,97];  $p=0,028$ ). Insgesamt zeigt sich der Vorteil auf Ebene der Systemorganklasse Untersuchungen zugunsten von Osimertinib auch auf Ebene der zugewiesenen bevorzugten Begriffe Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht. Diese Enzyme gelten als aussagekräftige Marker für eine inflammatorische Schädigung des Leberparenchyms, welche häufig medikamenteninduziert ist. Ein erhöhtes Alaninaminotransferase-Level wurde unter Osimertinib statistisch signifikant seltener beobachtet als bei Patienten im Kontrollarm (Osimertinib: 6,5%; Kontrollarm: 27,1%; RR [95%-KI]: 0,24 [0,14; 0,38];  $p<0,001$ ) (Tabelle 4-56). Dieser statistisch signifikante Vorteil wird in der expositionszeitadjustierten Analyse durch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Risikoreduktion um 80%, erhöhte Alaninaminotransferase-Level zu erleiden, deutlich (HR [95%-KI]: 0,20 [0,11; 0,32];  $p<0,001$ ). Ebenso wird ein erhöhtes Aspartataminotransferase-Level unter Osimertinib statistisch signifikant seltener beobachtet als bei Patienten im Kontrollarm (Osimertinib: 9,3%; Kontrollarm: 24,5%; RR [95%-KI]: 0,38 [0,24; 0,57];  $p<0,001$ ). Auch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines solchen unerwünschten Ereignisses zeigt den klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,32 [0,20; 0,49];  $p<0,001$ ), da das Risiko statistisch signifikant um 68% reduziert ist. Veränderungen im EKG (Verlängerung des QT-Intervalls) traten bei Patienten des Osimertinib-Arms im Vergleich zu jenen im Kontrollarm statistisch signifikant häufiger auf (Osimertinib: 10,0%; Kontrollarm: 4,0%; RR [95%-KI]: 2,53 [1,32; 5,21];  $p=0,004$ ). Dies wird auch in der expositionszeitadjustierten Analyse deutlich und entspricht einem klinisch relevanten Effekt (HR [95%-KI]: 2,39 [1,22; 5,01];  $p=0,010$ ).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden unter Osimertinib für 38,0% der Patienten berichtet im Vergleich zu 29,6% der Patienten im Kontrollarm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,28 [1,02; 1,63];  $p=0,036$ ). Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines solchen unerwünschten Ereignisses zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,19 [0,89; 1,59];  $p=0,243$ ).

Erkrankungen des Nervensystems traten unter Osimertinib bei 35,1% der Patienten im Vergleich zu 26,4% der Patienten im Kontrollarm auf (Tabelle 4-56). Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,33 [1,04; 1,72];  $p=0,025$ ). Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines solchen unerwünschten Ereignisses zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,20 [0,89; 1,63];  $p=0,237$ ). Dieser Unterschied zuungunsten von Osimertinib auf Ebene der Systemorganklasse zeigt sich ebenso auf der Ebene des bevorzugten Begriffes Kopfschmerzen. Diese wurden unter Osimertinib für 11,8% der Patienten im Vergleich zu 6,9% der Patienten im Kontrollarm berichtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,72 [1,02; 3,02];  $p=0,043$ ). Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten dieses Ereignisses zeigt hier jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,47 [0,84; 2,63];  $p=0,180$ ).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten unter Osimertinib bei 46,2% der Patienten im Vergleich zu 44,0% der Patienten im Kontrollarm auf (Tabelle 4-56). Es liegt in beiden Analysemethoden kein statistisch signifikanter Unterschied vor (RR [95%-KI]: 1,05 [0,87; 1,26];  $p=0,603$ ; HR [95%-KI]: 0,95 [0,74; 1,21];  $p=0,662$ ). Der auf Ebene der Systemorganklasse fehlende signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich dagegen auf Ebene des bevorzugten Begriffes Dyspnoe. Diese trat unter Osimertinib statistisch signifikant häufiger im Vergleich zum Kontrollarm auf (Osimertinib: 12,5%; Kontrollarm: 7,2%; RR [95%-KI]: 1,74 [1,04; 2,99];  $p=0,034$ ). Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten dieses Ereignisses zeigt jedoch auch hier keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,52 [0,88; 2,68];  $p=0,132$ ).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf Ebene der Systemorganklassen wurden unter Osimertinib für 77,4% der Patienten berichtet im Vergleich zu 87,0% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-56). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,89 [0,82; 0,96];  $p=0,003$ ) wird auch durch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Risikoreduktion um 35% in der expositionszeitadjustierten Analyse deutlich (HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,78];  $p<0,001$ ). Ferner zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib auch auf Ebene der zugewiesenen bevorzugten Begriffe Alopezie und Dermatitis acneiform (Tabelle 4-56). Eine Alopezie trat unter Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant seltener auf (Osimertinib: 7,2%; Kontrollarm: 12,6%; RR [95%-KI]: 0,57 [0,33; 0,95];  $p=0,030$ ). In der expositionszeitadjustierten Analyse ist der Unterschied ebenfalls statistisch signifikant und entspricht einem klinisch relevanten, um 50% reduzierten Risiko, eine Alopezie zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,50 [0,29; 0,87];  $p<0,001$ ). Ebenso wurde eine Dermatitis acneiform unter Osimertinib für 25,4% der Patienten berichtet im Vergleich zu 48,4% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-56). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,53 [0,41; 0,66];  $p<0,001$ ) wird auch in der expositionszeitadjustierten Analyse deutlich und entspricht einem klinisch relevanten Vorteil. Das Risiko, eine Dermatitis acneiform zu erleiden, ist unter Osimertinib im Vergleich zur Kontrolle um 59% reduziert (HR [95%-KI]: 0,41 [0,30; 0,54];  $p<0,001$ ). Eine Stomatitis wurde unter Osimertinib für 28,7% der Patienten berichtet im Vergleich zu 20,2% der Patienten im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,42 [1,06; 1,92];  $p=0,020$ ). Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten dieses Ereignisses zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,38 [0,99; 1,96];  $p=0,061$ ).

Für alle anderen in Tabelle 4-56 gelisteten unerwünschten Ereignisse auf der Ebene der Systemorganklassen sowie auf Ebene der bevorzugten Begriffe (Häufigkeit von  $\geq 10\%$ ) unterscheiden sich die Häufigkeiten im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm bezüglich der Behandlungseffekte in keiner der Analysemethoden statistisch signifikant voneinander.

Kaplan-Meier-Kurven der unerwünschten Ereignisse auf der Ebene der Systemorganklassen sowie auf Ebene der bevorzugten Begriffe (Häufigkeit von  $\geq 10\%$ ) werden in Anhang G dargestellt (siehe Anhang 4-G).

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

**4.3.1.3.1.11.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC und Ebene der PT (Häufigkeit  $\geq 1\%$ )**Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC und Ebene der PT (Häufigkeit  $\geq 1\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD	HR
						[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	
					p-Wert			p-Wert	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse insgesamt	DCO1	279	60 (21,5)	277	70 (25,3)	0,81	0,85	-3,77	0,73
						[0,55; 1,20]	[0,63; 1,15]	[-10,80; 3,27]	
						0,294			0,069
	90 DSU	279	63 (22,6)	277	72 (26,0)	0,83	0,87	-3,41	0,73
[0,56; 1,22]						[0,65; 1,17]	[-10,54; 3,72]	[0,52; 1,02]	
					0,348			0,066	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	DCO1	279	1 (0,4)	277	1 (0,4)	0,99	0,99	0,00	0,76
						[0,08; 12,28]	[0,04; 25,00]	[-1,31; 1,30]	
						0,995			0,845
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	1 (0,4)	0,99	0,99	0,00	0,75
[0,08; 12,28]						[0,04; 25,00]	[-1,31; 1,30]	[0,03; 19,31]	
					0,995			0,842	
Herzerkrankungen	DCO1	279	8 (2,9)	277	2 (0,7)	4,06	3,97	2,15	3,44
						[1,01; 27,05]	[1,01; 26,16]	[0,01; 4,68]	
						0,049			0,084
	90 DSU	279	8 (2,9)	277	2 (0,7)	4,06	3,97	2,15	3,44
[1,01; 27,05]						[1,01; 26,16]	[0,01; 4,68]	[0,86; 22,84]	
					0,049			0,084	

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	DCO1	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,466 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,466 <sup>c</sup>			
Endokrine Erkrankungen	DCO1	279	1 (0,4)	277	0 (0,0)	2,99 [0,16; 436,97]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,472 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	0 (0,0)	2,99 [0,16; 436,97]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,472 <sup>c</sup>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	DCO1	279	9 (3,2)	277	10 (3,6)	0,89 [0,35; 2,24]	0,89 [0,36; 2,18]	-0,38 [-3,55; 2,74]	0,75 [0,30; 1,87] 0,535
						0,803			
	90 DSU	279	10 (3,6)	277	10 (3,6)	0,99 [0,40; 2,46]	0,99 [0,41; 2,38]	-0,03 [-3,24; 3,18]	0,82 [0,33; 2,00] 0,655
						0,987			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
<i>Diarrhö</i>	DCO1	279	2 (0,7)	277	4 (1,4)	0,49 [0,07; 2,55]	0,50 [0,07; 2,52]	-0,73 [-2,76; 1,09]	0,45 [0,06; 2,32] 0,343
						0,402			
	90 DSU	279	2 (0,7)	277	4 (1,4)	0,49 [0,07; 2,55]	0,50 [0,07; 2,52]	-0,73 [-2,76; 1,09]	0,45 [0,06; 2,32] 0,343
						0,402			
<i>Erbrechen</i>	DCO1	279	1 (0,4)	277	5 (1,8)	0,20 [0,01; 1,22]	0,20 [0,01; 1,22]	-1,45 [-3,55; 0,22]	0,18 [0,01; 1,12] 0,068
						0,085			
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	5 (1,8)	0,20 [0,01; 1,22]	0,20 [0,01; 1,22]	-1,45 [-3,55; 0,22]	0,18 [0,01; 1,12] 0,068
						0,085			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	DCO1	279	4 (1,4)	277	9 (3,2)	0,43 [0,12; 1,35]	0,44 [0,12; 1,34]	-1,82 [-4,60; 0,70]	0,40 [0,11; 1,24] 0,114
						0,152			
	90 DSU	279	5 (1,8)	277	9 (3,2)	0,54 [0,17; 1,59]	0,55 [0,17; 1,58]	-1,46 [-4,30; 1,19]	0,48 [0,15; 1,39] 0,178
						0,270			
<i>Pyrexie<sup>d</sup></i>	90 DSU	279	3 (1,1)	277	2 (0,7)	1,49 [0,25; 11,41]	1,49 [0,25; 11,24]	0,35 [-1,39; 2,20]	1,24 [0,20; 9,54] 0,812
						0,658			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Leber- und Gallenerkrankungen	DCO1	279	0 (0,0)	277	3 (1,1)	0,14 [0,00; 1,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,109 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	3 (1,1)	0,14 [0,00; 1,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,109 <sup>c</sup>			
Arzneimittel- induzierte Leberschädigung	DCO1	279	0 (0,0)	277	3 (1,1)	0,14 [0,00; 1,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,109 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	3 (1,1)	0,14 [0,00; 1,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,109 <sup>c</sup>			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	DCO1	279	18 (6,5)	277	26 (9,4)	0,67 [0,35; 1,24]	0,69 [0,38; 1,22]	-2,93 [-7,53; 1,56]	0,58 [0,31; 1,05] 0,072
						0,199			
	90 DSU	279	18 (6,5)	277	26 (9,4)	0,67 [0,35; 1,24]	0,69 [0,38; 1,22]	-2,93 [-7,53; 1,56]	0,58 [0,31; 1,05] 0,072
						0,199			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
<i>Pneumonie</i>	DCO1	279	7 (2,5)	277	7 (2,5)	0,99 [0,34; 2,94]	0,99 [0,34; 2,86]	-0,02 [-2,77; 2,73]	0,86 [0,29; 2,51] 0,772
						0,989			
	90 DSU	279	7 (2,5)	277	7 (2,5)	0,99 [0,34; 2,94]	0,99 [0,34; 2,86]	-0,02 [-2,77; 2,73]	0,86 [0,29; 2,51] 0,775
						0,989			
<i>Sepsis</i>	DCO1	279	1 (0,4)	277	3 (1,1)	0,42 [0,04; 2,59]	0,33 [0,02; 2,57]	-0,72 [-2,51; 0,76]	0,27 [0,01; 2,16] 0,227
						0,358			
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	3 (1,1)	0,42 [0,04; 2,59]	0,33 [0,02; 2,57]	-0,72 [-2,51; 0,76]	0,27 [0,01; 2,15] 0,225
						0,358			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	DCO1	279	4 (1,4)	277	4 (1,4)	0,99 [0,23; 4,24]	0,99 [0,24; 4,16]	-0,01 [-2,18; 2,15]	0,67 [0,16; 2,87] 0,579
						0,992			
	90 DSU	279	4 (1,4)	277	4 (1,4)	0,99 [0,23; 4,24]	0,99 [0,24; 4,16]	-0,01 [-2,18; 2,15]	0,68 [0,16; 2,90] 0,591
						0,992			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Untersuchungen	DCO1	279	4 (1,4)	277	3 (1,1)	1,33 [0,29; 6,79]	1,32 [0,29; 6,67]	0,35 [-1,66; 2,44]	1,29 [0,28; 6,55] 0,738
						0,710			
	90 DSU	279	4 (1,4)	277	3 (1,1)	1,33 [0,29; 6,79]	1,32 [0,29; 6,67]	0,35 [-1,66; 2,44]	1,29 [0,28; 6,55] 0,738
						0,710			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	DCO1	279	3 (1,1)	277	5 (1,8)	0,59 [0,12; 2,43]	0,60 [0,12; 2,40]	-0,73 [-2,98; 1,35]	0,53 [0,11; 2,15] 0,371
						0,468			
	90 DSU	279	3 (1,1)	277	5 (1,8)	0,59 [0,12; 2,43]	0,60 [0,12; 2,40]	-0,73 [-2,98; 1,35]	0,53 [0,11; 2,15] 0,371
						0,468			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	DCO1	279	2 (0,7)	277	3 (1,1)	0,66 [0,09; 4,01]	0,66 [0,09; 3,96]	-0,37 [-2,22; 1,37]	0,45 [0,06; 2,73] 0,374
						0,646			
	90 DSU	279	2 (0,7)	277	3 (1,1)	0,66 [0,09; 4,01]	0,66 [0,09; 3,96]	-0,37 [-2,22; 1,37]	0,45 [0,06; 2,75] 0,379
						0,646			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	DCO1	279	2 (0,7)	277	3 (1,1)	0,66 [0,09; 4,01]	0,66 [0,09; 3,96]	-0,37 [-2,22; 1,37]	0,53 [0,07; 3,24] 0,487
						0,646			
	90 DSU	279	2 (0,7)	277	3 (1,1)	0,66 [0,09; 4,01]	0,66 [0,09; 3,96]	-0,37 [-2,22; 1,37]	0,53 [0,07; 3,25] 0,489
						0,646			
Erkrankungen des Nervensystems	DCO1	279	6 (2,2)	277	8 (2,9)	0,74 [0,24; 2,15]	0,74 [0,25; 2,11]	-0,74 [-3,54; 1,96]	0,67 [0,22; 1,91] 0,448
						0,578			
	90 DSU	279	7 (2,5)	277	9 (3,2)	0,77 [0,27; 2,09]	0,77 [0,28; 2,04]	-0,74 [-3,70; 2,13]	0,65 [0,23; 1,76] 0,397
						0,601			
Psychiatrische Erkrankungen	DCO1	279	2 (0,7)	277	1 (0,4)	1,66 [0,22; 18,23]	1,99 [0,19; 42,55]	0,36 [-1,05; 1,92]	1,33 [0,13; 28,81] 0,815
						0,619			
	90 DSU	279	2 (0,7)	277	1 (0,4)	1,66 [0,22; 18,23]	1,99 [0,19; 42,55]	0,36 [-1,05; 1,92]	1,34 [0,13; 29,13] 0,807
						0,619			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Erkrankungen der Niere und Harnwege	DCO1	279	2 (0,7)	277	1 (0,4)	1,66 [0,22; 18,23]	1,99 [0,19; 42,55]	0,36 [-1,05; 1,92]	1,32 [0,13; 28,31] 0,821
						0,619	0,563	0,563	
	90 DSU	279	2 (0,7)	277	1 (0,4)	1,66 [0,22; 18,23]	1,99 [0,19; 42,55]	0,36 [-1,05; 1,92]	1,31 [0,13; 28,23] 0,822
						0,619	0,563	0,563	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	DCO1	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,466 <sup>c</sup>	NC	NC	
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	1 (0,4)	0,99 [0,08; 12,28]	0,99 [0,04; 25,00]	0,00 [-1,31; 1,30]	0,74 [0,03; 19,06] 0,834
						0,995	0,996	0,996	
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Media- stinums	DCO1	279	16 (5,7)	277	17 (6,1)	0,93 [0,46; 1,89]	0,93 [0,48; 1,82]	-0,40 [-4,43; 3,60]	0,83 [0,42; 1,66] 0,604
						0,841			
	90 DSU	279	17 (6,1)	277	18 (6,5)	0,93 [0,47; 1,86]	0,94 [0,49; 1,79]	-0,41 [-4,53; 3,70]	0,81 [0,41; 1,57] 0,525
						0,844			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
<i>Dyspnoe<sup>e</sup></i>	DCO1	279	1 (0,4)	277	3 (1,1)	0,42 [0,04; 2,59]	0,33 [0,02; 2,57]	-0,72 [-2,51; 0,76]	0,28 [0,01; 2,20] 0,235
						0,358	0,301	0,301	
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	2 (0,7)	-	-	-	-
						-	-	-	
<i>ILD</i>	DCO1	279	4 (1,4)	277	3 (1,1)	1,33 [0,29; 6,79]	1,32 [0,29; 6,67]	0,35 [-1,66; 2,44]	1,16 [0,25; 5,88] 0,849
						0,710			
	90 DSU	279	4 (1,4)	277	3 (1,1)	1,33 [0,29; 6,79]	1,32 [0,29; 6,67]	0,35 [-1,66; 2,44]	1,16 [0,25; 5,88] 0,849
						0,710			
<i>Lungenembolie</i>	DCO1	279	4 (1,4)	277	1 (0,4)	4,01 [0,59; 78,74]	3,97 [0,59; 77,37]	1,07 [-0,51; 3,01]	3,61 [0,53; 70,52] 0,202
						0,166			
	90 DSU	279	4 (1,4)	277	1 (0,4)	4,01 [0,59; 78,74]	3,97 [0,59; 77,37]	1,07 [-0,51; 3,01]	3,61 [0,53; 70,52] 0,202
						0,166			
<i>Pleuraerguss</i>	DCO1	279	3 (1,1)	277	3 (1,1)	0,99 [0,18; 5,40]	0,99 [0,19; 5,32]	-0,01 [-1,94; 1,92]	0,90 [0,17; 4,88] 0,897
						0,993			
	90 DSU	279	4 (1,4)	277	4 (1,4)	0,99 [0,23; 4,24]	0,99 [0,24; 4,16]	-0,01 [-2,18; 2,15]	0,78 [0,18; 3,32] 0,723
						0,992			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	DCO1	279	0 (0,0)	277	3 (1,1)	0,14 [0,0; 1,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,109 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	4 (1,4)	0,11 [0,00; 1,03]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,053 <sup>c</sup>			
Gefäßerkrankungen	DCO1	279	4 (1,4)	277	4 (1,4)	0,99 [0,23; 4,24]	0,99 [0,24; 4,16]	-0,01 [-2,18; 2,15]	0,81 [0,19; 3,46] 0,770
						0,992			
	90 DSU	279	4 (1,4)	277	4 (1,4)	0,99 [0,23; 4,24]	0,99 [0,24; 4,16]	-0,01 [-2,18; 2,15]	0,81 [0,19; 3,45] 0,767
						0,992			

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR <1 oder RD <0: Vorteil für Osimertinib.

b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.

c: Berechnung mithilfe des Firth's Penalized Likelihood Approach. Aufgrund dessen, dass in einem Arm kein Ereignis eintrat, konnten alle weiteren Schätzer nicht berechnet werden.

d: Zum ersten Datenschnitt (12.06.2017) war für das Ereignis Pyrexie (Ebene der PT) die Häufigkeit für das Auftreten eines Ereignisses <1%.

e: Aufgrund nachträglicher Datenbankkorrekturen liegen für den Datenschnitt des 90 DSU (25.09.2017) nicht genügend Ereignisse (<1%) und somit keine Analysen vor.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set

Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).

Herzerkrankungen mit dem Ausmaß schwerwiegend, was in der Regel eine sofortige Intervention notwendig macht, wurden unter Osimertinib für 2,9% der Patienten berichtet im Vergleich zu 0,7% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-57). Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 3,97 [1,01; 26,16]; p=0,049). In der Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines solchen Ereignisses ist das Risiko, Herzerkrankungen zu erleiden, dagegen nicht statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 3,44 [0,86; 22,85]; p=0,084).

Für alle anderen in Tabelle 4-57 gelisteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf der Ebene der Systemorganklassen sowie auf Ebene der bevorzugten Begriffe (Häufigkeit von  $\geq 1\%$ ) unterscheiden sich die Häufigkeiten im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm bezüglich der Behandlungseffekte in keiner der Analysemethoden statistisch signifikant voneinander.

Kaplan-Meier-Kurven der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf der Ebene der Systemorganklassen sowie auf Ebene der bevorzugten Begriffe (Häufigkeit von  $\geq 1\%$ ) werden in Anhang G dargestellt (siehe Anhang 4-G).

**4.3.1.3.1.11.4 Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von ≥1% auf Ebene der PT**

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf der Ebene der SOC und mit einer Häufigkeit von ≥1% auf Ebene der PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD	HR
						[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	
					p-Wert			p-Wert	
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt	DCO1	279	37 (13,3)	277	49 (17,7)	0,71	0,75	-4,43	0,65
						[0,45; 1,13]	[0,50; 1,11]	[-10,47; 1,58]	
						0,148			0,044
	90 DSU	279	37 (13,3)	277	49 (17,7)	0,71	0,75	-4,43	0,64
[0,45; 1,13]						[0,50; 1,11]	[-10,47; 1,58]	[0,42; 0,98]	
					0,148			0,041	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	DCO1	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33	NC	NC	NC
						[0,00; 6,21]	[NC; NC]	[NC; NC]	
						0,466 <sup>c</sup>			NC
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33	NC	NC	NC
[0,00; 6,21]						[NC; NC]	[NC; NC]	[NC; NC]	
					0,466 <sup>c</sup>			NC	
Herzerkrankungen	DCO1	279	5 (1,8)	277	1 (0,4)	5,04	4,96	1,43	4,31
						[0,81; 96,78]	[0,81; 94,74]	[-0,24; 3,52]	
						0,088			0,126
	90 DSU	279	5 (1,8)	277	1 (0,4)	5,04	4,96	1,43	4,31
[0,81; 96,78]						[0,81; 94,74]	[-0,24; 3,52]	[0,69; 82,65]	
					0,088			0,126	

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	DCO1	279	4 (1,4)	277	6 (2,2)	0,66 [0,17; 2,32]	0,66 [0,17; 2,29]	-0,73 [-3,18; 1,58]	0,58 [0,15; 2,03] 0,393
						0,515			
	90 DSU	279	4 (1,4)	277	6 (2,2)	0,66 [0,17; 2,32]	0,66 [0,17; 2,29]	-0,73 [-3,18; 1,58]	0,58 [0,15; 2,03] 0,392
						0,515			
<i>Diarrhö</i>	DCO1	279	0 (0,0)	277	5 (1,8)	0,09 [0,00; 0,79]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,026 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	5 (1,8)	0,09 [0,00; 0,79]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,026 <sup>c</sup>			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	DCO1	279	3 (1,1)	277	2 (0,7)	1,49 [0,25; 11,41]	1,49 [0,25; 11,24]	0,35 [-1,39; 2,20]	1,28 [0,21; 9,80] 0,784
						0,658			
	90 DSU	279	3 (1,1)	277	2 (0,7)	1,49 [0,25; 11,41]	1,49 [0,25; 11,24]	0,35 [-1,39; 2,20]	1,28 [0,21; 9,81] 0,784
						0,658			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Leber- und Gallen- erkrankungen	DCO1	279	0 (0,0)	277	7 (2,5)	0,06 [0,00; 0,53]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,006 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	7 (2,5)	0,06 [0,00; 0,53]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,006 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
Arzneimittel- induzierte Leberschädigung	DCO1	279	0 (0,0)	277	3 (1,1)	0,14 [0,00; 1,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,109 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	3 (1,1)	0,14 [0,00; 1,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,109 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
Leberfunktion gestört	DCO1	279	0 (0,0)	277	4 (1,4)	0,11 [0,00; 1,03]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,053 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	4 (1,4)	0,11 [0,00; 1,03]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,053 <sup>c</sup>	NC	NC	NC

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	DCO1	279	3 (1,1)	277	5 (1,8)	0,59 [0,12; 2,43]	0,60 [0,12; 2,40]	-0,73 [-2,98; 1,35]	0,55 [0,11; 2,23] 0,399
						0,468			
	90 DSU	279	3 (1,1)	277	5 (1,8)	0,59 [0,12; 2,43]	0,60 [0,12; 2,40]	-0,73 [-2,98; 1,35]	0,55 [0,11; 2,23] 0,399
						0,468			
<i>Pneumonie</i>	DCO1	279	1 (0,4)	277	3 (1,1)	0,42 [0,04; 2,59]	0,33 [0,02; 2,57]	-0,72 [-2,51; 0,76]	0,30 [0,01; 2,34] 0,259
						0,358			
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	3 (1,1)	0,42 [0,04; 2,59]	0,33 [0,02; 2,57]	-0,72 [-2,51; 0,76]	0,30 [0,01; 2,34] 0,259
						0,358			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	DCO1	279	1 (0,4)	277	0 (0,0)	2,99 [0,16; 436,97]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,472			
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	0 (0,0)	2,99 [0,16; 436,97]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,472			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Untersuchungen	DCO1	279	7 (2,5)	277	15 (5,4)	0,45 [0,17; 1,08]	0,46 [0,18; 1,08]	-2,91 [-6,36; 0,31]	0,42 [0,16; 1,01] 0,052
						0,076			
	90 DSU	279	7 (2,5)	277	15 (5,4)	0,45 [0,17; 1,08]	0,46 [0,18; 1,08]	-2,91 [-6,36; 0,31]	0,42 [0,16; 0,99] 0,047
						0,076			
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	DCO1	279	0 (0,0)	277	12 (4,3)	0,04 [0,00; 0,29]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						<0,001 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	12 (4,3)	0,04 [0,00; 0,29]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						<0,001 <sup>c</sup>			
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	DCO1	279	0 (0,0)	277	8 (2,9)	0,06 [0,00; 0,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,003 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	8 (2,9)	0,06 [0,00; 0,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,003 <sup>c</sup>			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
<i>EKG (Verlängerung des QT-Intervalls)</i>	DCO1	279	4 (1,4)	277	1 (0,4)	4,01 [0,59; 78,74]	3,97 [0,59; 77,37]	1,07 [-0,51; 3,01]	3,68 [0,54; 71,93] 0,195
						0,166			
	90 DSU	279	4 (1,4)	277	1 (0,4)	4,01 [0,59; 78,74]	3,97 [0,59; 77,37]	1,07 [-0,51; 3,01]	3,68 [0,54; 71,93] 0,195
						0,166			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	DCO1	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,466			
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,466			
Erkrankungen des Nervensystems	DCO1	279	3 (1,1)	277	3 (1,1)	0,99 [0,18; 5,40]	0,99 [0,19; 5,32]	-0,01 [-1,94; 1,92]	0,85 [0,16; 4,58] 0,839
						0,993			
	90 DSU	279	3 (1,1)	277	3 (1,1)	0,99 [0,18; 5,40]	0,99 [0,19; 5,32]	-0,01 [-1,94; 1,92]	0,85 [0,16; 4,58] 0,839
						0,993			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen	DCO1	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,466 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,466 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
Erkrankungen der Niere und Harnwege	DCO1	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,466 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,466 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	DCO1	279	13 (4,7)	277	7 (2,5)	1,89 [0,76; 5,08]	1,84 [0,77; 4,84]	2,13 [-0,97; 5,42]	1,64 [0,67; 4,36]
						0,174			0,284
	90 DSU	279	13 (4,7)	277	7 (2,5)	1,89 [0,76; 5,08]	1,84 [0,77; 4,84]	2,13 [-0,97; 5,42]	1,62 [0,66; 4,32]
						0,174			0,296

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
<i>ILD</i>	DCO1	279	6 (2,2)	277	3 (1,1)	2,01 [0,52; 9,59]	1,99 [0,53; 9,34]	1,07 [-1,09; 3,44]	1,72 [0,45; 8,18] 0,432
						0,314			
	90 DSU	279	6 (2,2)	277	3 (1,1)	2,01 [0,52; 9,59]	1,99 [0,53; 9,34]	1,07 [-1,09; 3,44]	1,72 [0,45; 8,18] 0,432
						0,314			
<i>Pneumonitis</i>	DCO1	279	5 (1,8)	277	1 (0,4)	5,04 [0,81; 96,78]	4,96 [0,81; 94,74]	1,43 [-0,24; 3,52]	4,62 [0,74; 88,49] 0,107
						0,088			
	90 DSU	279	5 (1,8)	277	1 (0,4)	5,04 [0,81; 96,78]	4,96 [0,81; 94,74]	1,43 [-0,24; 3,52]	4,62 [0,74; 88,49] 0,107
						0,088			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	DCO1	279	1 (0,4)	277	6 (2,2)	0,16 [0,01; 0,96]	0,17 [0,01; 0,96]	-1,81 [-4,05; -0,05]	0,15 [0,01; 0,89] 0,035
						0,044			
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	6 (2,2)	0,16 [0,01; 0,96]	0,17 [0,01; 0,96]	-1,81 [-4,05; -0,05]	0,15 [0,01; 0,89] 0,035
						0,044			

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

SOC PT	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Gefäßkrankungen	DCO1	279	0 (0,0)	277	2 (0,7)	0,20 [0,00; 2,44]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,224 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	2 (0,7)	0,20 [0,00; 2,44]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,224 <sup>c</sup>	NC	NC	NC

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR <1 oder RD <0: Vorteil für Osimertinib.  
 b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.  
 c: Berechnung mithilfe des Firth's Penalized Likelihood Approach. Aufgrund dessen, dass in einem Arm kein Ereignis eintrat, konnten alle weiteren Schätzer nicht berechnet werden.  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set  
 Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden unter Osimertinib für 0,4% der Patienten als Grund für einen Therapieabbruch berichtet im Vergleich zu 2,2% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-58). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,17 [0,01; 0,96];  $p=0,044$ ) wird in der expositionszeitadjustierten Analyse durch das statistisch signifikante und klinisch relevante, um 85% reduzierte Risiko, die Therapie aufgrund von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes abbrechen, deutlich (HR [95%-KI]: 0,15 [0,01; 0,89];  $p=0,035$ ).

Auf Ebene der bevorzugten Begriffe wurde eine Diarrhö als Grund für einen Therapieabbruch bei keinem Patienten unter Osimertinib berichtet im Vergleich zu 1,8% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-58). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Osimertinib kann durch die in solchen Fällen angewandte Methodik nur durch das Odds-Ratio quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,09 [0,00; 0,79];  $p=0,026$ ).

Die Systemorganklasse Untersuchungen wurde bei 2,5% der Patienten unter Osimertinib gegenüber 5,4% der Patienten im Kontrollarm als Grund für einen Therapieabbruch angegeben (Tabelle 4-58). Dies entspricht einem numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil für Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,46 [0,18; 1,08];  $p=0,076$ ), der in der expositionszeitadjustierten Analyse ebenfalls gezeigt wird (HR [95%-KI]: 0,42 [0,16; 1,01];  $p=0,052$ ). Der auf Ebene der Systemorganklasse fehlende signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich dagegen eindrucksvoll auf der Ebene der bevorzugten Begriffe Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht als ein Vorteil zugunsten von Osimertinib. Im Osimertinib-Arm wurde weder Alaninaminotransferase erhöht noch Aspartataminotransferase erhöht als Grund für einen Therapieabbruch angegeben. Im Kontrollarm hingegen führten beide Marker, die für das Ausmaß einer Leberschädigung herangezogen werden können, zu einem Therapieabbruch bei 4,3% (Alaninaminotransferase erhöht) bzw. 2,9% (Aspartataminotransferase erhöht) der Patienten. Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Osimertinib kann durch die in solchen Fällen angewandte Methodik nur durch ein Odds-Ratio quantifiziert werden (Alaninaminotransferase erhöht: OR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,29];  $p<0,001$ ); Aspartataminotransferase erhöht: OR [95%-KI]: 0,06 [0,00; 0,46];  $p=0,003$ ).

Für alle anderen in Tabelle 4-58 gelisteten unerwünschten Ereignisse auf der Ebene der Systemorganklassen sowie auf Ebene der bevorzugten Begriffe (Häufigkeit von  $\geq 1\%$ ), die zum Therapieabbruch führten, unterscheiden sich die Häufigkeiten im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm bezüglich der Behandlungseffekte nicht statistisch signifikant voneinander.

Kaplan-Meier-Kurven der unerwünschten Ereignisse auf der Ebene der Systemorganklassen sowie auf Ebene der bevorzugten Begriffe (Häufigkeit von  $\geq 1\%$ ), die zum Therapieabbruch führten, werden in Anhang G dargestellt (siehe Anhang 4-G).

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

**4.3.1.3.1.11.5 Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  auf der Ebene der SOC und Ebene der PT (Häufigkeit  $\geq 5\%$ )**

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad  $\geq 3$  auf der Ebene der SOC und Ebene der PT (Häufigkeit  $\geq 5\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD	HR
						[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>
					p-Wert			p-Wert	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq 3$ insgesamt	DCO1	279	95 (34,1)	277	124 (44,8)	0,64	0,76	-10,72	0,61
						[0,45; 0,90]	[0,61; 0,94]	[-18,74; -2,61]	
						0,010			<0,001
	90 DSU	279	103 (36,9)	277	125 (45,1)	0,71	0,82	-8,21	0,65
[0,51; 1,00]						[0,67; 1,00]	[-16,31; -0,04]	[0,50; 0,85]	
					0,049			0,001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	DCO1	279	5 (1,8)	277	3 (1,1)	1,67	1,65	0,71	1,46
						[0,41; 8,19]	[0,41; 8,00]	[-1,38; 2,95]	
						0,480			0,600
	90 DSU	279	6 (2,2)	277	3 (1,1)	2,01	1,99	1,07	1,76
[0,52; 9,59]						[0,53; 9,34]	[-1,09; 3,44]	[0,46; 8,34]	
					0,314			0,415	
Herzerkrankungen	DCO1	279	5 (1,8)	277	4 (1,4)	1,25	1,24	0,35	1,13
						[0,33; 5,08]	[0,33; 4,97]	[-1,90; 2,66]	
						0,745			0,853
	90 DSU	279	5 (1,8)	277	4 (1,4)	1,25	1,24	0,35	1,13
[0,33; 5,08]						[0,33; 4,97]	[-1,90; 2,66]	[0,30; 4,58]	
					0,745			0,853	

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	DCO1	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,466 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	1 (0,4)	0,99 [0,08; 12,28]	0,99 [0,04; 25,00]	0,00 [-1,31; 1,30]	0,89 [0,04; 22,50] 0,934
						0,995			
Endokrine Erkrankungen	DCO1	279	1 (0,4)	277	0 (0,0)	2,99 [0,16; 436,97]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,472 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	0 (0,0)	2,99 [0,16; 436,97]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,472 <sup>c</sup>			
Augenerkrankungen	DCO1	279	2 (0,7)	277	2 (0,7)	0,99 [0,15; 6,47]	0,99 [0,12; 8,22]	-0,01 [-1,66; 1,65]	0,83 [0,10; 6,94] 0,853
						0,994			
	90 DSU	279	3 (1,1)	277	2 (0,7)	1,49 [0,25; 11,41]	1,49 [0,25; 11,24]	0,35 [-1,39; 2,20]	1,12 [0,18; 8,56] 0,905
						0,658			

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	DCO1	279	12 (4,3)	277	13 (4,7)	0,91 [0,40; 2,05]	0,92 [0,42; 1,99]	-0,39 [-3,96; 3,14]	0,79 [0,35; 1,74] 0,554
						0,823			
	90 DSU	279	13 (4,7)	277	13 (4,7)	0,99 [0,45; 2,20]	0,99 [0,46; 2,12]	-0,03 [-3,65; 3,57]	0,84 [0,38; 1,83] 0,654
						0,985			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	DCO1	279	5 (1,8)	277	7 (2,5)	0,70 [0,21; 2,23]	0,71 [0,21; 2,20]	-0,73 [-3,36; 1,78]	0,63 [0,18; 1,97] 0,421
						0,550			
	90 DSU	279	5 (1,8)	277	7 (2,5)	0,70 [0,21; 2,23]	0,71 [0,21; 2,20]	-0,73 [-3,36; 1,78]	0,63 [0,18; 1,97] 0,421
						0,550			
Leber- und Gallen- erkrankungen	DCO1	279	0 (0,0)	277	7 (2,5)	0,06 [0,00; 0,53]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,006 <sup>c</sup>			
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	7 (2,5)	0,06 [0,00; 0,53]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] NC
						0,006 <sup>c</sup>			

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	DCO1	279	18 (6,5)	277	23 (8,3)	0,76 [0,40; 1,44]	0,78 [0,42; 1,40]	-1,85 [-6,30; 2,52]	0,67 [0,36; 1,24] 0,206
						0,403			
	90 DSU	279	20 (7,2)	277	24 (8,7)	0,81 [0,43; 1,51]	0,83 [0,46; 1,46]	-1,50 [-6,07; 3,03]	0,69 [0,38; 1,26] 0,226
						0,513			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	DCO1	279	1 (0,4)	277	3 (1,1)	0,42 [0,04; 2,59]	0,33 [0,02; 2,57]	-0,72 [-2,51; 0,76]	0,21 [0,01; 1,69] 0,147
						0,358			
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	3 (1,1)	0,42 [0,04; 2,59]	0,33 [0,02; 2,57]	-0,72 [-2,51; 0,76]	0,22 [0,01; 1,72] 0,153
						0,358			
Untersuchungen	DCO1	279	27 (9,7)	277	34 (12,3)	0,77 [0,45; 1,30]	0,79 [0,49; 1,27]	-2,60 [-7,86; 2,61]	0,71 [0,43; 1,18] 0,192
						0,327			
	90 DSU	279	29 (10,4)	277	34 (12,3)	0,83 [0,49; 1,40]	0,85 [0,53; 1,35]	-1,88 [-7,21; 3,41]	0,75 [0,46; 1,24] 0,265
						0,484			

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	DCO1	279	1 (0,4)	277	25 (9,0)	0,04 [0,00; 0,17]	0,04 [0,00; 0,19]	-8,67 [-12,47; -5,53]	0,04 [0,00; 0,17]
						<0,001			<0,001
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	25 (9,0)	0,04 [0,00; 0,17]	0,04 [0,00; 0,19]	-8,67 [-12,47; -5,53]	0,04 [0,00; 0,17]
						<0,001			<0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	DCO1	279	16 (5,7)	277	17 (6,1)	0,93 [0,46; 1,89]	0,93 [0,48; 1,82]	-0,40 [-4,43; 3,60]	0,79 [0,39; 1,57]
						0,841			0,492
	90 DSU	279	17 (6,1)	277	17 (6,1)	0,99 [0,49; 2,00]	0,99 [0,51; 1,92]	-0,04 [-4,11; 4,02]	0,82 [0,42; 1,63]
						0,983			0,575
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	DCO1	279	0 (0,0)	277	3 (1,1)	0,14 [0,00; 1,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,109 <sup>c</sup>			NC
	90 DSU	279	0 (0,0)	277	3 (1,1)	0,14 [0,00; 1,46]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,109 <sup>c</sup>			NC

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm				
		N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD	HR	
						[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>b</sup>	
						p-Wert			p-Wert	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	DCO1	279	3 (1,1)	277	3 (1,1)	0,99	0,99	-0,01	0,76	
						[0,18; 5,40]	[0,19; 5,32]	[-1,94; 1,92]		[0,14; 4,12]
							0,993			0,735
	90 DSU	279	3 (1,1)	277	3 (1,1)	0,99	0,99	-0,01	0,76	
[0,18; 5,40]						[0,19; 5,32]	[-1,94; 1,92]	[0,14; 4,14]		
						0,993			0,739	
Erkrankungen des Nervensystems	DCO1	279	6 (2,2)	277	9 (3,2)	0,65	0,66	-1,10	0,57	
						[0,22; 1,84]	[0,22; 1,81]	[-4,00; 1,66]		[0,19; 1,57]
							0,423			0,276
	90 DSU	279	8 (2,9)	277	10 (3,6)	0,79	0,79	-0,74	0,62	
[0,30; 2,03]						[0,31; 1,98]	[-3,85; 2,28]	[0,24; 1,59]		
						0,620			0,320	
Psychiatrische Erkrankungen	DCO1	279	2 (0,7)	277	1 (0,4)	1,66	1,99	0,36	1,82	
						[0,22; 18,23]	[0,19; 42,55]	[-1,05; 1,92]		[0,17; 39,06]
							0,619			0,617
	90 DSU	279	2 (0,7)	277	1 (0,4)	1,66	1,99	0,36	1,82	
[0,22; 18,23]						[0,19; 42,55]	[-1,05; 1,92]	[0,17; 39,06]		
						0,619			0,617	

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Erkrankungen der Niere und Harnwege	DCO1	279	1 (0,4)	277	1 (0,4)	0,99 [0,08; 12,28]	0,99 [0,04; 25,00]	0,00 [-1,31; 1,30]	0,86 [0,03; 21,77]
						0,995	0,996	0,996	0,916
	90 DSU	279	3 (1,1)	277	1 (0,4)	2,33 [0,38; 24,18]	2,98 [0,38; 59,98]	0,71 [-0,78; 2,48]	2,34 [0,30; 47,34]
						0,366	0,308	0,308	0,437
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	DCO1	279	0 (0,0)	277	1 (0,4)	0,33 [0,00; 6,21]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
						0,466 <sup>c</sup>	NC	NC	NC
	90 DSU	279	1 (0,4)	277	1 (0,4)	0,99 [0,08; 12,28]	0,99 [0,04; 25,00]	0,00 [-1,31; 1,30]	0,74 [0,03; 19,06]
						0,995	0,996	0,996	0,834
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	DCO1	279	11 (3,9)	277	17 (6,1)	0,63 [0,28; 1,35]	0,64 [0,30; 1,33]	-2,19 [-5,99; 1,46]	0,57 [0,26; 1,21]
						0,235			0,144
	90 DSU	279	11 (3,9)	277	18 (6,5)	0,59 [0,27; 1,26]	0,61 [0,28; 1,24]	-2,56 [-6,41; 1,15]	0,52 [0,24; 1,10]
						0,173			0,087

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

SOC <i>PT</i>	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	DCO1	279	6 (2,2)	277	23 (8,3)	0,24 [0,09; 0,57]	0,26 [0,10; 0,59]	-6,15 [-10,08; -2,61]	0,24 [0,09; 0,55]
							<0,001		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	90 DSU	279	6 (2,2)	277	23 (8,3)	0,24 [0,09; 0,57]	0,26 [0,10; 0,59]	-6,15 [-10,08; -2,61]	0,24 [0,09; 0,55]
							<0,001		
Gefäßerkrankungen	DCO1	279	4 (1,4)	277	6 (2,2)	0,66 [0,17; 2,32]	0,66 [0,17; 2,29]	-0,73 [-3,18; 1,58]	0,53 [0,14; 1,88]
							0,515		
Gefäßerkrankungen	90 DSU	279	5 (1,8)	277	6 (2,2)	0,82 [0,24; 2,77]	0,83 [0,24; 2,72]	-0,37 [-2,89; 2,07]	0,67 [0,19; 2,25]
							0,751		

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR <1 oder RD <0: Vorteil für Osimertinib.  
 b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.  
 c: Berechnung mithilfe des Firth's Penalized Likelihood Approach. Aufgrund dessen, dass in einem Arm kein Ereignis eintrat, konnten alle weiteren Schätzer nicht berechnet werden.  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set  
 Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).

Leber- und Gallenerkrankungen mit CTCAE Grad  $\geq 3$  wurden unter Osimertinib für keinen Patienten berichtet im Vergleich zu 2,5% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-59). Dieser Vorteil zugunsten von Osimertinib kann durch die in solchen Fällen angewandte Methodik durch ein Odds-Ratio quantifiziert werden (OR [95%-KI]: 0,06 [0,00; 0,53];  $p=0,006$ ). Da im Osimertinib-Arm kein Ereignis eintrat, ist auch hier keine Berechnung der weiteren Effektschätzer möglich, um diesen Vorteil zu bestätigen.

Unerwünschte Ereignisse in der Systemorganklasse Untersuchungen mit CTCAE Grad  $\geq 3$  wurden unter Osimertinib für 9,7% der Patienten berichtet im Vergleich zu 12,3% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-59). Dieser numerische Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,79 [0,49; 1,27];  $p=0,327$ ) ist in Form des reduzierten Risikos für nachteilige Untersuchungsergebnisse in der expositionszeitadjustierten Analyse nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,71 [0,43; 1,18];  $p=0,192$ ). Der auf Ebene der Systemorganklasse fehlende signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich dagegen eindrucksvoll auf der Ebene des bevorzugten Begriffes Alaninaminotransferase erhöht als ein Vorteil zugunsten von Osimertinib. Ein Befund dieses Markers für Leberschädigung wurde unter Osimertinib für lediglich 0,4% der Patienten berichtet im Vergleich zu 9,0% der Patienten im Kontrollarm. Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,19];  $p<0,001$ ) wird auch durch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Risikoreduktion um 96% für das Auftreten eines erhöhten Alaninaminotransferase-Levels in der expositionszeitadjustierten Analyse deutlich (HR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,17];  $p<0,001$ ).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit CTCAE Grad  $\geq 3$  wurden unter Osimertinib für 2,2% der Patienten berichtet im Vergleich zu 8,3% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-59). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,26 [0,10; 0,59];  $p<0,001$ ) wird in der expositionszeitadjustierten Analyse durch das statistisch signifikante und klinisch relevante, um 76% reduzierte Risiko, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zu erleiden, deutlich (HR [95%-KI]: 0,24 [0,09; 0,55];  $p<0,001$ ).

Für alle anderen in Tabelle 4-59 gelisteten unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  auf Ebene der Systemorganklassen sowie auf Ebene der bevorzugten Begriffe (Häufigkeit von  $\geq 5\%$ ) unterscheiden sich die Häufigkeiten im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm in keiner der Analysemethoden statistisch signifikant voneinander.

Kaplan-Meier-Kurven der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  auf Ebene der Systemorganklassen sowie auf Ebene der bevorzugten Begriffe (Häufigkeit von  $\geq 5\%$ ) werden in Anhang G dargestellt (siehe Anhang 4-G).

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

**4.3.1.3.1.11.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene**

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD	HR
						[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	[95%-KI] <sup>a</sup>	
					p-Wert			p-Wert	
Abdominale Schmerzen	DCO1	279	23 (8,2)	277	23 (8,3)	0,99	0,99	-0,06	0,84
						[0,54; 1,82]	[0,57; 1,73]	[-4,70; 4,58]	
						0,980			0,546
	90 DSU	279	24 (8,6)	277	24 (8,7)	0,99	0,99	-0,06	0,82
[0,55; 1,80]						[0,58; 1,71]	[-4,79; 4,66]	[0,46; 1,46]	
					0,979			0,497	
Anorexie	DCO1	279	56 (20,1)	277	52 (18,8)	1,09	1,07	1,30	0,93
						[0,71; 1,66]	[0,76; 1,50]	[-5,29; 7,89]	
						0,699			0,711
	90 DSU	279	62 (22,2)	277	54 (19,5)	1,18	1,14	2,73	0,96
[0,78; 1,78]						[0,82; 1,58]	[-4,04; 9,49]	[0,66; 1,39]	
					0,429			0,823	
Kraftlosigkeit	DCO1	279	69 (24,7)	277	50 (18,1)	1,49	1,37	6,68	1,30
						[0,99; 2,25]	[0,99; 1,91]	[-0,13; 13,48]	
						0,054			0,154
	90 DSU	279	73 (26,2)	277	50 (18,1)	1,16	1,45	8,11	1,36
[1,07; 2,42]						[1,06; 2,01]	[1,24; 14,98]	[0,95; 1,96]	
					0,021			0,094	

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Kardiale Effekte (QT)	DCO1	279	29 (10,4)	277	13 (4,7)	2,36 [1,22; 4,78]	2,21 [1,20; 4,32]	5,70 [1,38; 10,22]	2,08 [1,10; 4,14]
						0,010			0,023
	90 DSU	279	32 (11,5)	277	15 (5,4)	2,26 [1,22; 4,39]	2,12 [1,20; 3,94]	6,05 [1,50; 10,79]	1,84 [1,01; 3,51]
						0,010			0,047
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)	DCO1	279	12 (4,3)	277	6 (2,2)	2,03 [0,78; 5,90]	1,99 [0,78; 5,63]	2,14 [-0,81; 5,29]	1,76 [0,68; 5,05]
						0,151			0,248
	90 DSU	279	13 (4,7)	277	6 (2,2)	2,21 [0,86; 6,36]	2,15 [0,86; 6,05]	2,49 [-0,51; 5,73]	1,83 [0,72; 5,23]
						0,102			0,207
Diarrhö	DCO1	279	161 (57,7)	277	159 (57,4)	1,01 [0,72; 1,42]	1,01 [0,87; 1,16]	0,31 [-7,90; 8,51]	0,91 [0,73; 1,14]
						0,942			0,421
	90 DSU	279	162 (58,1)	277	161 (58,1)	1,00 [0,71; 1,40]	1,00 [0,87; 1,15]	-0,06 [-8,25; 8,13]	0,91 [0,73; 1,13]
						0,989			0,384

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Trockene Mundschleimhaut	DCO1	279	12 (4,3)	277	14 (5,1)	0,84 [0,38; 1,86]	0,85 [0,39; 1,81]	-0,75 [-4,39; 2,83]	0,81 [0,37; 1,76]
						0,674			0,598
	90 DSU	279	12 (4,3)	277	14 (5,1)	0,84 [0,38; 1,86]	0,85 [0,39; 1,81]	-0,75 [-4,39; 2,83]	0,81 [0,37; 1,76]
						0,674			0,598
Blutungen	DCO1	279	39 (14,0)	277	51 (18,4)	0,72 [0,45; 1,13]	0,76 [0,51; 1,11]	-4,43 [-10,59; 1,69]	0,66 [0,43; 1,00]
						0,155			0,051
	90 DSU	279	40 (14,3)	277	51 (18,4)	0,74 [0,47; 1,16]	0,78 [0,53; 1,14]	-4,07 [-10,25; 2,08]	0,67 [0,44; 1,01]
						0,194			0,058
Leber (hepatisch)	DCO1	279	40 (14,3)	277	101 (36,5)	0,29 [0,19; 0,44]	0,39 [0,28; 0,54]	-22,13 [-29,10; -15,09]	0,32 [0,22; 0,45]
						<0,001			<0,001
	90 DSU	279	41 (14,7)	277	101 (36,5)	0,30 [0,20; 0,45]	0,40 [0,29; 0,55]	-21,77 [-28,76; -14,70]	0,32 [0,22; 0,46]
						<0,001			<0,001

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
ILD und Pneumonitis	DCO1	279	11 (3,9)	277	6 (2,2)	1,85 [0,70; 5,45]	1,82 [0,70; 5,22]	1,78 [-1,11; 4,85]	1,63 [0,62; 4,72] 0,330
						0,220			
	90 DSU	279	12 (4,3)	277	6 (2,2)	2,03 [0,78; 5,90]	1,99 [0,78; 5,63]	2,14 [-0,81; 5,29]	1,73 [0,67; 4,98] 0,263
						0,151			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	DCO1	279	185 (66,3)	277	168 (60,6)	1,28 [0,90; 1,81]	1,09 [0,96; 1,24]	5,66 [-2,34; 13,62]	1,02 [0,83; 1,26] 0,848
						0,166			
	90 DSU	279	188 (67,4)	277	171 (61,7)	1,28 [0,90; 1,82]	1,09 [0,96; 1,24]	5,65 [-2,30; 13,56]	1,01 [0,82; 1,24] 0,933
						0,164			
Nageleffekte	DCO1	279	97 (34,8)	277	91 (32,9)	1,09 [0,77; 1,55]	1,06 [0,84; 1,34]	1,92 [-5,95; 9,76]	0,93 [0,69; 1,23] 0,598
						0,633			
	90 DSU	279	100 (35,8)	277	93 (33,6)	1,11 [0,78; 1,57]	1,07 [0,85; 1,34]	2,27 [-5,64; 10,16]	0,93 [0,70; 1,23] 0,592
						0,574			

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup>
						p-Wert			p-Wert
Übelkeit	DCO1	279	39 (14,0)	277	52 (18,8)	0,70 [0,44; 1,10]	0,74 [0,51; 1,09]	-4,79 [-10,97; 1,35]	0,65 [0,43; 0,99] 0,042
						0,126			
	90 DSU	279	45 (16,1)	277	54 (19,5)	0,79 [0,51; 1,23]	0,83 [0,58; 1,18]	-3,37 [-9,75; 3,00]	0,69 [0,46; 1,03] 0,069
						0,299			
Augeneffekte	DCO1	279	48 (17,2)	277	63 (22,7)	0,71 [0,46; 1,07]	0,76 [0,54; 1,06]	-5,54 [-12,19; 1,10]	0,67 [0,46; 0,97] 0,036
						0,102			
	90 DSU	279	48 (17,2)	277	64 (23,1)	0,69 [0,45; 1,05]	0,74 [0,53; 1,04]	-5,90 [-12,57; 0,76]	0,66 [0,45; 0,95] 0,028
						0,082			
Nieren (renal)	DCO1	279	36 (12,9)	277	27 (9,7)	1,37 [0,81; 2,35]	1,32 [0,83; 2,14]	3,16 [-2,12; 8,48]	1,16 [0,71; 1,94] 0,553
						0,240			
	90 DSU	279	42 (15,1)	277	27 (9,7)	1,64 [0,99; 2,77]	1,54 [0,99; 2,46]	5,31 [-0,16; 10,84]	1,31 [0,81; 2,15] 0,275
						0,057			

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Hauteffekte	DCO1	279	207 (74,2)	277	236 (85,2)	0,50 [0,32; 0,76]	0,87 [0,80; 0,95]	-11,01 [-17,64; -4,37]	0,65 [0,54; 0,79] <0,001
						0,001			
	90 DSU	279	207 (74,2)	277	236 (85,2)	0,50 [0,32; 0,76]	0,87 [0,80; 0,95]	-11,01 [-17,64; -4,37]	0,65 [0,54; 0,79] <0,001
						0,001			
Haut- und Unterhautgewebskrankungen	DCO1	279	25 (9,0)	277	42 (15,2)	0,55 [0,32; 0,93]	0,59 [0,37; 0,93]	-6,20 [-11,68; -0,82]	0,52 [0,32; 0,85] 0,009
						0,024			
	90 DSU	279	25 (9,0)	277	42 (15,2)	0,55 [0,32; 0,93]	0,59 [0,37; 0,93]	-6,20 [-11,68; -0,82]	0,52 [0,32; 0,85] 0,009
						0,024			
Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt	DCO1	279	115 (41,2)	277	89 (32,1)	1,48 [1,05; 2,10]	1,28 [1,03; 1,61]	9,09 [1,09; 17,02]	1,22 [0,93; 1,62] 0,155
						0,026			
	90 DSU	279	115 (41,2)	277	90 (32,5)	1,46 [1,03; 2,06]	1,27 [1,02; 1,59]	8,73 [0,72; 16,67]	1,21 [0,92; 1,59] 0,182
						0,033			

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene	Datenschnitt	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup>	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	RD [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
						p-Wert			
Erbrechen	DCO1	279	31 (11,1)	277	29 (10,5)	1,07 [0,62; 1,83]	1,06 [0,66; 1,72]	0,64 [-4,56; 5,85]	0,93 [0,56; 1,55] 0,773
						0,807			
	90 DSU	279	36 (12,9)	277	29 (10,5)	1,27 [0,75; 2,14]	1,23 [0,78; 1,97]	2,43 [-2,93; 7,83]	1,04 [0,64; 1,71] 0,880
						0,371			

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR <1 oder RD <0: Vorteil für Osimertinib.  
 b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set  
 Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).

Die unerwünschten Ereignisse hepatischen Ursprungs (Leber (hepatisch)) wurden unter Osimertinib für 14,3% der Patienten berichtet im Vergleich zu 36,5% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-60). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,39 [0,28; 0,54];  $p < 0,001$ ) wird in der expositionszeitadjustierten Analyse durch das statistisch signifikante und klinisch relevante, um 68% reduzierte Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, deutlich (HR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,45];  $p < 0,001$ ).

Übelkeit wurde unter Osimertinib für 14,0% der Patienten berichtet im Vergleich zu 18,8% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-60). Dieser Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,74 [0,51; 1,09];  $p = 0,126$ ) entspricht einem statistisch signifikanten, um 35% reduzierten expositionszeitadjustierten Risiko, Übelkeit zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,65 [0,43; 0,99];  $p = 0,042$ ). Der Effekt ist jedoch nicht klinisch relevant.

Augeneffekte wurden unter Osimertinib für 17,2% der Patienten berichtet im Vergleich zu 22,7% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-60). Dieser numerische Vorteil zugunsten von Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,76 [0,54; 1,06];  $p = 0,102$ ) zeigt sich in der expositionszeitadjustierten Analyse anhand eines statistisch signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten, um 33% reduzierten Risikos, Augeneffekte zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,67 [0,46; 0,97];  $p = 0,036$ ).

Hauteffekte wurden unter Osimertinib statistisch signifikant seltener beobachtet als bei Patienten im Kontrollarm (Osimertinib: 74,2%; Kontrollarm: 85,2%; RR [95%-KI]: 0,87 [0,80; 0,95];  $p = 0,001$ ) (Tabelle 4-60). Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines solchen Ereignisses zeigt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos um 35%, Hauteffekte zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79];  $p < 0,001$ ).

Haut- und Unterhautgewebserkrankungen traten bei Patienten des Kontrollarms im Vergleich zu jenen im Osimertinib-Arm statistisch signifikant häufiger auf (Osimertinib: 9,0%; Kontrollarm: 15,2%; RR [95%-KI]: 0,59 [0,37; 0,93];  $p = 0,024$ ) (Tabelle 4-60). Dies wird in der Analyse der Zeit bis zum Auftreten von Haut- und Unterhautgewebserkrankungen deutlich und zeigt sich in einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Risikos um 48% (HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85];  $p = 0,009$ ).

Kardiale Effekte (QT) wurden unter Osimertinib für 10,4% der Patienten berichtet im Vergleich zu 4,7% der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-60). Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,21 [1,20; 4,32];  $p = 0,010$ ). In der expositionszeitadjustierten Analyse zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied. Aufgrund des geringfügigen Ausmaßes des Effekts ist dieser Unterschied jedoch nicht klinisch relevant (HR [95%-KI]: 2,08 [1,10; 4,14];  $p = 0,023$ ).

Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt traten unter Osimertinib bei 41,2% der Patienten im Vergleich zu 32,1% der Patienten im Kontrollarm auf (Tabelle 4-60). Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,28 [1,03; 1,61];  $p = 0,026$ ), jedoch nicht klinisch relevant. Das Risiko für ein solches Ereignis ist in der expositionszeitadjustierten Analyse nicht statistisch signifikant reduziert (HR [95%-KI]: 1,22 [0,93; 1,62];  $p = 0,155$ ).

Für alle anderen in Tabelle 4-60 gelisteten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene unterscheiden sich die Häufigkeiten im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm bezüglich der Behandlungseffekte in keiner der Analysemethoden statistisch signifikant voneinander.

Kaplan-Meier-Kurven der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene werden in Anhang G dargestellt (siehe Anhang 4-G).

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

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen - RCT

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Subgruppenanalysen waren in der FLAURA-Studie lediglich für den primären Endpunkt PFS präspezifiziert (3). In dem vorliegenden Dossier wurden für alle dargestellten patientenrelevanten Endpunkte die folgenden, präspezifizierten Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht. Die Subgruppenanalysen werden gemäß der präspezifizierten Trennpunkte dargestellt (4):

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter beim Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Raucherstatus (ja vs. nein)
- Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja vs. nein)
- EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion vs. Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)
- WHO PS (0 vs. 1)
- EGFR-Status in ctDNA (positiv vs. negativ vs. unbekannt).

Gemäß den formalen Anforderungen, die sich aus der VerfO des G-BA ergeben, wurde das Subgruppenmerkmal

- Region (Asien vs. Europa vs. Nord-Amerika vs. RoW)

post-hoc berechnet und in das vorliegende Dossier inkludiert.

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die FLAURA-Studie nicht auf diese Fragestellung gepowert war und die Aussagekraft der durchgeführten Analysen kritisch zu betrachten ist. Für die Erstellung sämtlicher Subgruppenanalysen wurde im vorliegenden Dossier nicht für multiples Testen adjustiert. Aufgrund eines Ungleichgewichtes zwischen den Subgruppenkategorien, geringer Stichprobengrößen sowie der steigenden Anzahl statistischer Analysen ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass für einige Subgruppen zufällig eine statistische Signifikanz erreicht wird, obwohl es in Wahrheit keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dieser Subgruppe gibt (1). Aus diesen Gründen wurden lediglich Interaktionstests (Abschnitt 4.2.5.5) durchgeführt, wenn mindestens zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen und mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren (1). Die für den primären Endpunkt der Studie präspezifizierten Subgruppen

- T790M-Status bei Einschluss (positiv vs. negativ vs. unbekannt) und
- Zentral bestätigte EGFR-Mutation (positiv vs. negativ vs. unbekannt)

werden daher nicht dargestellt. Details zu den Gruppengrößen sind Tabelle 4-61 zu entnehmen.

Tabelle 4-61: Nicht dargestellte präspezifizierte Subgruppen aufgrund geringer Ereignisraten und Gruppengrößen

Subgruppe	FLAURA	
	Osimertinib	Kontrollarm
<b>T790M-Status bei Einschluss N</b>		
• Positiv	4	1
• Negativ	254	247
• Unbekannt	21	29
<b>Zentral bestätigte EGFR-Mutation N</b>		
• Positiv	255	245
• Negativ	3	3
• Unbekannt	21	29
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienbericht FLAURA (4).		

Aufgrund dessen, dass die Gruppengrößen den allgemein gültigen Anforderungen nicht genügen, können für beide Subgruppenmerkmale keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielt werden. Eine Berechnung sämtlicher Effektschätzer in diesen Subgruppenmerkmalen erfolgt daher nicht (1).

Für alle anderen Subgruppenanalysen werden nur dann Interaktionstests durchgeführt, wenn die erforderliche Mindestanzahl an Ereignissen in mindestens einer Subgruppe erfüllt ist. Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest mit einem p-Wert  $<0,05$  (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt, so wurden im vorliegenden Dossier die Einzelergebnisse dieser Subgruppenanalyse auf Endpunktebene detailliert dargestellt.

Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionstest werden in Anhang G dargestellt (siehe Anhang 4-G).

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63) sind die p-Werte der einzelnen Interaktionstests dargestellt, sofern diese durchgeführt werden konnten.

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

Tabelle 4-62: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests I (präspezifizierte und post-hoc berechnete Subgruppen)

Endpunkt	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)	
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben (DCO1)	0,958	0,328	0,480	0,531	0,470	
<b>Morbidität</b>						
Progressionsfreies Überleben (DCO1)	0,087	0,649	0,720	<b>0,032</b>	0,944	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (DCO1)	0,958	<b>0,039</b>	0,641	0,123	0,384	
Zeit bis zum zweiten Progress (DCO1)	0,905	0,336	0,706	0,080	0,639	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (DCO1)	0,918	0,282	0,753	0,180	0,799	
Zeit bis zum Therapieabbruch (DCO1)	0,611	0,128	0,899	0,071	0,996	
Objektive Ansprechrate <sup>a</sup> (DCO1)	0,805	0,978	0,635	0,649	<b>0,027</b>	
Krankheitskontrollrate <sup>a</sup> (DCO1)	0,713	0,625	0,393	0,469	0,128	
<b>EORTC QLQ-LC13</b>						
Alopezie (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,143	0,360	0,868	<b>0,004</b>	0,246
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,248	0,805	0,244	0,135	0,928
	Verbesserungsrate	0,438	0,454	0,253	0,059	0,388
Dysphagie (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,123	0,883	0,263	0,702	0,357
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,083	0,952	0,082	0,524	0,836
	Verbesserungsrate	<b>0,027</b>	0,142	0,734	0,762	0,753

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Dyspnoe (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	<b>0,013</b>	0,739	0,279	0,303	0,619
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,947	0,234	0,421	<b>&lt;0,001</b>	0,928
	Verbesserungsrate	0,076	0,323	0,479	0,947	0,058
Hämoptyse (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,743	0,390	0,779	0,585	0,658
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,874	0,623	0,679	0,702	0,272
	Verbesserungsrate	0,286	0,522	0,219	0,775	0,712
Husten (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,567	0,245	0,070	0,891	0,979
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,107	0,211	0,423	0,722	0,146
	Verbesserungsrate	0,131	0,104	<b>0,024</b>	0,696	0,168
Periphere Neuropathie (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,245	0,903	0,404	0,100	0,449
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,807	0,140	0,960	0,681	0,530
	Verbesserungsrate	0,263	<b>0,025</b>	0,744	<b>0,035</b>	0,893
Schmerzen im Arm oder in der Schulter (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	<b>0,018</b>	0,616	<b>0,007</b>	0,641	0,235
	Zeit bis zur Verschlechterung	<b>0,013</b>	0,904	<b>0,040</b>	0,184	0,428
	Verbesserungsrate	<b>0,044</b>	0,229	0,549	0,404	0,080
Schmerzen in anderen Körperteilen (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,830	0,466	0,669	0,850	0,449
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,898	0,174	0,329	0,543	0,394
	Verbesserungsrate	0,828	0,131	0,642	0,710	0,799

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Schmerzen in der Brust (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,104	0,967	0,118	0,838	0,131
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,858	0,183	0,157	0,264	0,053
	Verbesserungsrate	0,677	0,165	0,395	0,391	<b>0,029</b>
Schmerzmedikation (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,739	0,802	0,599	0,337	0,378
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,490	0,399	0,171	0,906	0,562
	Verbesserungsrate	0,429	0,059	0,404	0,201	0,381
Wunder Mund (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,714	0,362	0,863	0,066	0,070
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,362	0,847	0,158	0,206	0,256
	Verbesserungsrate	0,671	0,115	0,631	0,759	0,605
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen						
Fatigue (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,414	0,404	0,861	0,325	0,675
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,426	0,131	0,381	<b>0,008</b>	0,770
	Verbesserungsrate	0,782	0,393	0,450	0,315	0,185
Übelkeit und Erbrechen (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,403	0,207	0,972	0,876	0,619
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,832	0,054	0,502	0,562	0,428
	Verbesserungsrate	0,667	0,172	0,115	0,373	0,432

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Schmerzen (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,206	0,722	0,747	0,933	0,176
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,072	0,324	0,678	0,870	0,806
	Verbesserungsrate	0,384	0,391	0,359	0,611	0,839
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Appetitverlust (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,597	0,050	0,462	0,129	0,771
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,182	<b>0,026</b>	0,847	0,141	0,377
	Verbesserungsrate	0,206	<b>0,046</b>	0,107	0,515	0,904
Diarrhö (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,228	0,508	0,203	0,345	0,746
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,875	0,735	0,708	0,192	0,471
	Verbesserungsrate	0,274	0,114	0,321	0,594	NC
Dyspnoe (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,237	0,621	0,614	0,128	0,994
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,327	0,666	0,180	0,322	0,356
	Verbesserungsrate	0,616	0,140	0,525	0,721	0,920
Finanzielle Schwierigkeiten (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,354	0,691	0,098	0,747	0,141
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,707	0,251	0,859	0,932	0,140
	Verbesserungsrate	0,355	0,201	0,083	0,477	0,847

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Schlaflosigkeit (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,471	0,511	0,846	0,160	0,854
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,224	0,300	0,738	0,208	0,505
	Verbesserungsrate	0,147	<b>0,005</b>	0,156	0,342	0,092
Verstopfung (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,482	0,305	0,179	0,486	0,708
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,514	0,630	0,114	0,520	0,717
	Verbesserungsrate	0,642	0,498	0,359	<b>0,022</b>	0,409
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
EORTC QLQ-C30						
Globaler Gesundheitsstatus (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,509	0,116	0,819	0,636	0,324
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,820	0,566	0,475	0,463	0,321
	Verbesserungsrate	0,150	0,224	0,362	0,753	0,381
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen						
Physische Funktion (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,490	0,279	0,964	0,929	0,751
	Zeit bis zur Verschlechterung	<b>0,016</b>	<b>0,030</b>	0,414	0,160	0,679
	Verbesserungsrate	0,721	0,277	0,993	0,357	0,365
Rollenfunktion (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,763	0,541	0,985	0,830	0,512
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,959	0,940	0,703	0,057	0,885
	Verbesserungsrate	0,982	0,732	0,732	0,877	0,634

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Emotionale Funktion (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,808	0,314	0,908	0,893	0,588
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,172	0,567	0,168	0,407	0,320
	Verbesserungsrate	0,371	0,194	0,117	0,445	0,773
Kognitive Funktion (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,963	0,242	0,407	0,094	0,583
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,443	0,263	0,994	0,874	0,809
	Verbesserungsrate	0,586	0,419	0,186	0,813	0,980
Soziale Funktion (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,351	0,222	0,989	0,800	0,913
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,533	0,075	0,515	0,989	0,761
	Verbesserungsrate	0,803	<b>0,014</b>	0,350	0,755	0,134
<b>Sicherheit</b>						
Unerwünschte Ereignisse (DCO1)	Häufigkeit	0,952	0,633	0,943	0,619	NC
	Zeit bis zum UE	0,177	0,451	0,915	0,331	0,856
Unerwünschte Ereignisse (90 DSU)	Häufigkeit	0,952	0,633	0,943	0,619	NC
	Zeit bis zum UE	0,187	0,465	0,940	0,322	0,866
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (DCO1)	Häufigkeit	0,392	0,285	<b>0,049</b>	0,940	0,100
	Zeit bis zum UE	0,334	0,236	0,056	0,867	0,132
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (90 DSU)	Häufigkeit	0,491	0,237	<b>0,044</b>	0,966	0,110
	Zeit bis zum UE	0,398	0,187	<b>0,049</b>	0,924	0,152

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (DCO1)	Häufigkeit	0,271	0,094	0,794	0,360	0,919
	Zeit bis zum UE	0,253	0,091	0,850	0,450	0,909
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (90 DSU)	Häufigkeit	0,271	0,142	0,794	0,360	0,919
	Zeit bis zum UE	0,252	0,129	0,845	0,453	0,917
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥3 (DCO1)	Häufigkeit	<b>0,014</b>	0,531	0,054	0,904	0,555
	Zeit bis zum UE	<b>0,012</b>	0,554	0,086	0,972	0,813
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥3 (90 DSU)	Häufigkeit	<b>0,007</b>	0,523	<b>0,028</b>	0,909	0,412
	Zeit bis zum UE	<b>0,006</b>	0,488	0,056	0,773	0,683
Unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (DCO1)	Häufigkeit	0,474	0,650	0,938	0,094	0,380
	Zeit bis zum UE	0,423	0,578	0,934	0,071	0,364
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (90 DSU)	Häufigkeit	0,827	0,912	0,970	0,125	0,331
	Zeit bis zum UE	0,721	0,728	0,947	0,106	0,336
Herzerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,424	0,844	0,341	<b>0,016</b>	0,142
	Zeit bis zum UE	0,384	0,761	0,364	<b>0,013</b>	0,138
Herzerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,284	0,896	0,324	<b>0,049</b>	0,065
	Zeit bis zum UE	0,248	0,925	0,368	<b>0,027</b>	0,068
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (DCO1)	Häufigkeit	0,296	0,881	0,526	0,565	0,386
	Zeit bis zum UE	0,269	0,967	0,520	0,594	0,407
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (90 DSU)	Häufigkeit	0,302	0,590	0,529	0,575	0,394
	Zeit bis zum UE	0,266	0,682	0,514	0,607	0,407

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Endokrine Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Endokrine Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Augenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,179	0,558	0,986	0,781	0,464
	Zeit bis zum UE	0,217	0,450	0,880	0,678	0,420
Augenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,179	0,559	0,989	0,476	0,455
	Zeit bis zum UE	0,232	0,417	0,895	0,397	0,402
Erkrankungen des Gastro- intestinaltraktes (DCO1)	Häufigkeit	0,592	0,705	0,350	0,957	0,203
	Zeit bis zum UE	0,979	0,876	0,628	0,383	0,071
Erkrankungen des Gastro- intestinaltraktes (90 DSU)	Häufigkeit	0,459	0,803	0,463	0,786	0,261
	Zeit bis zum UE	0,936	0,873	0,648	0,316	0,070
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (DCO1)	Häufigkeit	<b>0,011</b>	0,330	0,069	0,826	0,833
	Zeit bis zum UE	<b>0,008</b>	0,305	0,070	0,784	0,614
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 DSU)	Häufigkeit	<b>0,047</b>	0,429	0,098	0,709	0,950
	Zeit bis zum UE	<b>0,021</b>	0,390	0,078	0,680	0,712
Leber- und Gallenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,431	0,664	0,673	0,393	NC
	Zeit bis zum UE	0,472	0,742	0,722	0,403	NC
Leber- und Gallenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,597	0,996	0,924	0,698	NC
	Zeit bis zum UE	0,621	0,939	0,938	0,700	NC

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Erkrankungen des Immunsystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Immunsystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,945	<b>0,020</b>	0,329	0,555	0,535
	Zeit bis zum UE	0,796	<b>0,030</b>	0,187	0,424	0,595
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,803	<b>0,019</b>	0,533	0,553	0,515
	Zeit bis zum UE	0,657	<b>0,025</b>	0,295	0,467	0,623
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (DCO1)	Häufigkeit	0,482	0,117	0,632	0,865	0,452
	Zeit bis zum UE	0,429	0,195	0,558	0,744	0,488
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (90 DSU)	Häufigkeit	0,634	0,071	0,843	0,884	0,600
	Zeit bis zum UE	0,519	0,138	0,726	0,944	0,623
Untersuchungen (DCO1)	Häufigkeit	0,137	0,636	0,057	0,613	0,978
	Zeit bis zum UE	0,166	0,700	0,057	0,507	0,939
Untersuchungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,068	0,626	<b>0,038</b>	0,603	0,985
	Zeit bis zum UE	0,097	0,723	<b>0,041</b>	0,466	0,946
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (DCO1)	Häufigkeit	0,378	0,788	0,535	0,991	0,958
	Zeit bis zum UE	0,307	0,726	0,619	0,834	0,960
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,427	0,834	0,462	0,811	0,853
	Zeit bis zum UE	0,339	0,987	0,587	0,924	0,800

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,498	0,660	0,785	0,876	0,403
	Zeit bis zum UE	0,498	0,996	0,833	0,931	0,411
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,481	0,418	0,710	0,763	0,656
	Zeit bis zum UE	0,531	0,914	0,712	0,926	0,551
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (DCO1)	Häufigkeit	0,726	0,578	0,975	0,541	0,785
	Zeit bis zum UE	0,755	0,503	0,943	0,584	0,783
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (90 DSU)	Häufigkeit	0,726	0,578	0,975	0,541	0,785
	Zeit bis zum UE	0,756	0,502	0,947	0,582	0,777
Erkrankungen des Nervensystems (DCO1)	Häufigkeit	0,899	0,547	0,605	0,546	0,458
	Zeit bis zum UE	0,915	0,501	0,858	0,307	0,634
Erkrankungen des Nervensystems (90 DSU)	Häufigkeit	0,985	0,723	0,677	0,631	0,328
	Zeit bis zum UE	0,866	0,606	0,943	0,292	0,581
Psychiatrische Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,266	0,525	0,995	0,257	0,090
	Zeit bis zum UE	0,277	0,370	0,943	0,325	0,069
Psychiatrische Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,456	0,667	0,951	0,267	0,135
	Zeit bis zum UE	0,436	0,439	0,898	0,364	0,095

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (DCO1)	Häufigkeit	0,873	0,109	0,850	0,987	0,613
	Zeit bis zum UE	0,888	0,138	0,861	0,930	0,622
Erkrankungen der Niere und Harnwege (90 DSU)	Häufigkeit	0,929	0,097	0,697	0,755	0,392
	Zeit bis zum UE	0,946	0,139	0,708	0,656	0,410
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (DCO1)	Häufigkeit	0,770	0,283	0,446	0,396	NC
	Zeit bis zum UE	0,797	0,311	0,434	0,422	NC
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (90 DSU)	Häufigkeit	0,465	0,239	0,595	0,756	0,861
	Zeit bis zum UE	0,490	0,284	0,571	0,806	0,845
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (DCO1)	Häufigkeit	0,423	0,998	0,858	0,954	0,061
	Zeit bis zum UE	0,267	0,980	0,788	0,954	0,080
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (90 DSU)	Häufigkeit	0,321	0,699	0,716	0,903	0,079
	Zeit bis zum UE	0,200	0,835	0,662	0,860	0,098
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (DCO1)	Häufigkeit	0,117	0,077	0,349	0,706	0,879
	Zeit bis zum UE	<b>0,029</b>	0,369	0,231	0,571	0,940
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (90 DSU)	Häufigkeit	0,117	0,077	0,349	0,706	0,879
	Zeit bis zum UE	<b>0,028</b>	0,373	0,231	0,565	0,940
Gefäßerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,574	0,138	<b>0,038</b>	0,511	0,415
	Zeit bis zum UE	0,609	0,175	<b>0,035</b>	0,493	0,415
Gefäßerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,509	0,127	0,054	0,242	0,379
	Zeit bis zum UE	0,644	0,207	<b>0,034</b>	0,283	0,403

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
<i>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der PT</i>						
Diarrhö (DCO1)	Häufigkeit	0,730	0,231	0,420	0,715	0,301
	Zeit bis zum UE	0,778	0,369	0,605	0,862	0,185
Diarrhö (90 DSU)	Häufigkeit	0,815	0,348	0,487	0,662	0,375
	Zeit bis zum UE	0,845	0,469	0,649	0,815	0,221
Dermatitis acneiform (DCO1)	Häufigkeit	0,395	0,115	0,606	0,405	0,681
	Zeit bis zum UE	0,184	0,218	0,448	0,442	0,819
Dermatitis acneiform (90 DSU)	Häufigkeit	0,395	0,115	0,606	0,405	0,681
	Zeit bis zum UE	0,184	0,219	0,450	0,443	0,817
Trockene Haut (DCO1)	Häufigkeit	0,176	0,685	<b>0,010</b>	0,621	0,685
	Zeit bis zum UE	0,212	0,490	<b>0,014</b>	0,628	0,705
Trockene Haut (90 DSU)	Häufigkeit	0,176	0,685	<b>0,010</b>	0,621	0,685
	Zeit bis zum UE	0,214	0,487	<b>0,014</b>	0,631	0,706
Paronychie (DCO1)	Häufigkeit	0,998	0,931	<b>0,029</b>	0,624	0,272
	Zeit bis zum UE	0,781	0,886	<b>0,041</b>	0,590	0,252
Paronychie (90 DSU)	Häufigkeit	0,783	0,716	<b>0,024</b>	0,657	0,166
	Zeit bis zum UE	0,933	0,942	<b>0,036</b>	0,595	0,169
Stomatitis (DCO1)	Häufigkeit	0,487	0,090	0,597	0,325	0,309
	Zeit bis zum UE	0,527	0,141	0,571	0,442	0,295
Stomatitis (90 DSU)	Häufigkeit	0,487	0,090	0,597	0,325	0,309
	Zeit bis zum UE	0,527	0,143	0,569	0,443	0,295

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Appetitlosigkeit (DCO1)	Häufigkeit	0,433	0,199	0,919	0,332	0,488
	Zeit bis zum UE	0,358	0,132	0,846	0,485	0,465
Appetitlosigkeit (90 DSU)	Häufigkeit	0,546	0,333	0,850	0,208	0,706
	Zeit bis zum UE	0,424	0,188	0,808	0,351	0,665
Aspartataminotransferase erhöht (DCO1)	Häufigkeit	0,669	0,500	0,520	0,112	0,725
	Zeit bis zum UE	0,627	0,603	0,570	0,073	0,721
Aspartataminotransferase erhöht (90 DSU)	Häufigkeit	0,669	0,500	0,520	0,112	0,725
	Zeit bis zum UE	0,623	0,605	0,570	0,072	0,721
Alaninaminotransferase erhöht (DCO1)	Häufigkeit	0,761	0,847	0,059	0,175	0,188
	Zeit bis zum UE	0,707	0,899	0,061	0,125	0,207
Alaninaminotransferase erhöht (90 DSU)	Häufigkeit	0,761	0,847	0,059	0,175	0,188
	Zeit bis zum UE	0,707	0,899	0,061	0,125	0,207
Übelkeit (DCO1)	Häufigkeit	0,700	0,981	<b>0,025</b>	0,210	0,711
	Zeit bis zum UE	0,822	0,912	<b>0,042</b>	0,276	0,690
Übelkeit (90 DSU)	Häufigkeit	0,404	0,753	<b>0,037</b>	0,469	0,721
	Zeit bis zum UE	0,563	0,975	0,063	0,587	0,691
Juckreiz (DCO1)	Häufigkeit	0,329	<b>0,005</b>	0,654	0,849	0,852
	Zeit bis zum UE	0,372	<b>0,009</b>	0,572	0,929	0,813
Juckreiz (90 DSU)	Häufigkeit	0,329	<b>0,005</b>	0,654	0,849	0,852
	Zeit bis zum UE	0,377	<b>0,010</b>	0,578	0,936	0,813

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

<b>Endpunkt</b>		<b>Geschlecht</b> (männlich, weiblich)	<b>Alter beim Screening</b> (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	<b>Raucherstatus</b> (ja, nein)	<b>Ethnie</b> (asiatisch, nicht- asiatisch)	<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b> (ja, nein)
Husten (DCO1)	Häufigkeit	0,372	0,531	0,523	0,442	0,813
	Zeit bis zum UE	0,295	0,423	0,500	0,376	0,859
Husten (90 DSU)	Häufigkeit	0,300	0,806	0,401	0,261	0,965
	Zeit bis zum UE	0,235	0,588	0,375	0,205	0,941
makulopapulöser Hautausschlag (DCO1)	Häufigkeit	0,126	0,458	0,195	0,936	0,823
	Zeit bis zum UE	0,111	0,532	0,198	0,975	0,825
makulopapulöser Hautausschlag (90 DSU)	Häufigkeit	0,126	0,458	0,195	0,936	0,823
	Zeit bis zum UE	0,111	0,533	0,199	0,977	0,824
Verstopfung (DCO1)	Häufigkeit	0,370	0,556	0,951	0,733	0,364
	Zeit bis zum UE	0,419	0,757	0,921	0,610	0,397
Verstopfung (90 DSU)	Häufigkeit	0,348	0,435	0,824	0,772	0,481
	Zeit bis zum UE	0,402	0,670	0,806	0,625	0,509
Fatigue (DCO1)	Häufigkeit	0,100	0,882	0,751	0,984	0,962
	Zeit bis zum UE	0,099	0,895	0,764	0,977	0,912
Fatigue (90 DSU)	Häufigkeit	0,084	0,979	0,682	0,904	0,977
	Zeit bis zum UE	0,084	0,991	0,696	0,922	0,935
Erbrechen (DCO1)	Häufigkeit	0,291	0,760	0,545	0,290	0,390
	Zeit bis zum UE	0,281	0,910	0,499	0,353	0,329
Erbrechen (90 DSU)	Häufigkeit	0,512	0,762	0,324	0,575	0,646
	Zeit bis zum UE	0,460	0,981	0,285	0,690	0,511

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Anämie (DCO1)	Häufigkeit	0,214	0,140	0,910	0,711	0,342
	Zeit bis zum UE	0,198	0,119	0,893	0,696	0,337
Anämie (90 DSU)	Häufigkeit	0,426	0,338	0,824	0,804	0,239
	Zeit bis zum UE	0,373	0,240	0,845	0,847	0,235
Alopezie (DCO1)	Häufigkeit	0,697	0,727	0,141	0,873	0,285
	Zeit bis zum UE	0,687	0,757	0,145	0,933	0,277
Alopezie (90 DSU)	Häufigkeit	0,697	0,727	0,141	0,873	0,285
	Zeit bis zum UE	0,687	0,757	0,145	0,933	0,277
Dyspnoe (DCO1)	Häufigkeit	0,189	0,624	0,955	0,862	0,233
	Zeit bis zum UE	0,233	0,709	0,900	0,864	0,250
Dyspnoe (90 DSU)	Häufigkeit	0,354	0,247	0,717	0,945	0,256
	Zeit bis zum UE	0,409	0,334	0,674	0,928	0,278
Rückenschmerzen (90 DSU) <sup>c</sup>	Häufigkeit	0,780	0,944	0,634	0,34	0,343
	Zeit bis zum UE	0,837	0,715	0,640	0,380	0,334
Kopfschmerz (DCO1)	Häufigkeit	0,472	0,780	0,513	0,757	0,272
	Zeit bis zum UE	0,505	0,873	0,438	0,728	0,307
Kopfschmerz (90 DSU)	Häufigkeit	0,472	0,780	0,513	0,757	0,272
	Zeit bis zum UE	0,501	0,876	0,444	0,714	0,305
Infektion der oberen Atemwege (DCO1)	Häufigkeit	0,975	0,941	0,666	0,943	<b>0,031</b>
	Zeit bis zum UE	0,949	0,863	0,717	0,886	<b>0,034</b>
Infektion der oberen Atemwege (90 DSU)	Häufigkeit	0,904	0,861	0,816	0,846	<b>0,041</b>
	Zeit bis zum UE	0,967	0,678	0,847	0,798	<b>0,042</b>

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
EKG (Verlängerung des QT- Intervalls) (DCO1)	Häufigkeit	<b>0,023</b>	0,514	0,395	0,207	0,222
	Zeit bis zum UE	<b>0,019</b>	0,580	0,383	0,197	0,202
EKG (Verlängerung des QT- Intervalls) (90 DSU)	Häufigkeit	<b>0,034</b>	0,389	0,492	0,253	0,169
	Zeit bis zum UE	<b>0,028</b>	0,462	0,470	0,236	0,160
Pyrexie (DCO1)	Häufigkeit	0,318	0,599	0,609	0,713	0,537
	Zeit bis zum UE	0,298	0,484	0,674	0,668	0,554
Pyrexie (90 DSU)	Häufigkeit	0,384	0,520	0,529	0,652	0,583
	Zeit bis zum UE	0,342	0,403	0,596	0,604	0,600
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Endokrine Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Endokrine Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (DCO1)	Häufigkeit	0,815	0,721	0,448	0,251	0,745
	Zeit bis zum UE	0,840	0,639	0,454	0,268	0,753
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (90 DSU)	Häufigkeit	0,577	0,568	0,565	0,353	0,836
	Zeit bis zum UE	0,616	0,477	0,576	0,380	0,843
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (DCO1)	Häufigkeit	0,871	NC	0,862	NC	NC
	Zeit bis zum UE	0,890	NC	0,861	NC	NC
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 DSU)	Häufigkeit	0,444	NC	0,436	NC	NC
	Zeit bis zum UE	0,477	NC	0,454	NC	NC
Leber- und Gallenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Leber- und Gallenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,369	0,292	0,727	0,339	0,626
	Zeit bis zum UE	0,352	0,228	0,698	0,376	0,643
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,369	0,292	0,727	0,339	0,626
	Zeit bis zum UE	0,349	0,225	0,703	0,381	0,642

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Untersuchungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Untersuchungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	0,832
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	0,804
Erkrankungen des Nervensystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	0,997
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	0,978
Psychiatrische Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Psychiatrische Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Niere und Harnwege (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Niere und Harnwege (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (DCO1)	Häufigkeit	0,828	0,147	0,588	0,882	0,185
	Zeit bis zum UE	0,879	0,126	0,567	0,899	0,192
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (90 DSU)	Häufigkeit	0,817	0,272	0,375	0,877	0,188
	Zeit bis zum UE	0,894	0,209	0,360	0,909	0,193
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Gefäßerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Gefäßerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>Geschlecht</b> (männlich, weiblich)	<b>Alter beim Screening</b> (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	<b>Raucherstatus</b> (ja, nein)	<b>Ethnie</b> (asiatisch, nicht- asiatisch)	<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b> (ja, nein)
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥1% auf Ebene der PT</i>						
Pneumonie (DCO1)	Häufigkeit	NC	0,932	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	0,860	NC	NC	NC
Pneumonie (90 DSU)	Häufigkeit	NC	0,932	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	0,852	NC	NC	NC
ILD (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
ILD (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Diarrhö (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Diarrhö (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Pleuraerguss (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Pleuraerguss (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erbrechen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erbrechen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>Geschlecht</b> (männlich, weiblich)	<b>Alter beim Screening</b> (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	<b>Raucherstatus</b> (ja, nein)	<b>Ethnie</b> (asiatisch, nicht- asiatisch)	<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b> (ja, nein)
Lungenembolie (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Lungenembolie (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Dyspnoe (DCO1) <sup>d</sup>	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Pyrexie (90 DSU) <sup>e</sup>	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Sepsis (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Sepsis (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>Geschlecht</b> (männlich, weiblich)	<b>Alter beim Screening</b> (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	<b>Raucherstatus</b> (ja, nein)	<b>Ethnie</b> (asiatisch, nicht- asiatisch)	<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b> (ja, nein)
Herzerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Leber- und Gallenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Leber- und Gallenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>Geschlecht</b> (männlich, weiblich)	<b>Alter beim Screening</b> (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	<b>Raucherstatus</b> (ja, nein)	<b>Ethnie</b> (asiatisch, nicht- asiatisch)	<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b> (ja, nein)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Untersuchungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	0,219	0,233	0,658	0,288
	Zeit bis zum UE	NC	0,204	0,221	0,698	0,301
Untersuchungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	0,219	0,233	0,658	0,288
	Zeit bis zum UE	NC	0,198	0,225	0,702	0,311
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Psychiatrische Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Psychiatrische Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Niere und Harnwege (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (DCO1)	Häufigkeit	0,277	0,764	0,307	0,782	NC
	Zeit bis zum UE	0,260	0,725	0,307	0,772	NC
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (90 DSU)	Häufigkeit	0,277	0,726	0,307	0,782	NC
	Zeit bis zum UE	0,255	0,787	0,304	0,771	NC
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Gefäßerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Gefäßerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit einer Häufigkeit von ≥1% auf Ebene der PT</i>						
Diarrhö (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Diarrhö (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>Geschlecht</b> (männlich, weiblich)	<b>Alter beim Screening</b> (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	<b>Raucherstatus</b> (ja, nein)	<b>Ethnie</b> (asiatisch, nicht-asiatisch)	<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b> (ja, nein)
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Leberfunktion gestört (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Leberfunktion gestört (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Alaninaminotransferase erhöht (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Alaninaminotransferase erhöht (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Aspartataminotransferase erhöht (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Aspartataminotransferase erhöht (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
EKG (Verlängerung des QT-Intervalls) (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
EKG (Verlängerung des QT-Intervalls) (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
ILD (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
ILD (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Pneumonie (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Pneumonie (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Pneumonitis (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Pneumonitis (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 auf Ebene der SOC						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen (DCO 1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>Geschlecht</b> (männlich, weiblich)	<b>Alter beim Screening</b> (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	<b>Raucherstatus</b> (ja, nein)	<b>Ethnie</b> (asiatisch, nicht-asiatisch)	<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b> (ja, nein)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Endokrine Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Endokrine Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Augenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Augenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (DCO1)	Häufigkeit	0,242	0,193	0,526	0,499	0,711
	Zeit bis zum UE	0,216	0,228	0,500	0,491	0,708
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (90 DSU)	Häufigkeit	0,433	0,273	0,444	0,405	0,658
	Zeit bis zum UE	0,383	0,327	0,415	0,393	0,655
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Leber- und Gallenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Leber- und Gallenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,755	0,344	0,833	0,538	0,281
	Zeit bis zum UE	0,730	0,287	0,835	0,518	0,288
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,426	0,523	0,924	0,744	0,551
	Zeit bis zum UE	0,412	0,419	0,923	0,697	0,548
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Untersuchungen (DCO1)	Häufigkeit	0,723	0,957	0,807	0,877	0,588
	Zeit bis zum UE	0,749	0,837	0,850	0,907	0,644
Untersuchungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,581	0,948	0,648	0,997	0,498
	Zeit bis zum UE	0,622	0,808	0,702	0,949	0,558
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (DCO1)	Häufigkeit	<b>0,015</b>	0,672	0,215	0,937	0,732
	Zeit bis zum UE	<b>0,014</b>	0,580	0,202	0,981	0,715
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (90 DSU)	Häufigkeit	<b>0,012</b>	0,891	0,173	0,997	0,795
	Zeit bis zum UE	<b>0,011</b>	0,775	0,165	0,909	0,774

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (DCO1)	Häufigkeit	0,947	0,211	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	0,989	0,177	NC	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (90 DSU)	Häufigkeit	0,540	0,225	0,308	0,663	NC
	Zeit bis zum UE	0,495	0,168	0,268	0,561	NC
Psychiatrische Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Psychiatrische Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Niere und Harnwege (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (DCO1)	Häufigkeit	0,969	0,696	0,985	0,380	0,658
	Zeit bis zum UE	0,937	0,648	0,970	0,404	0,665
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (90 DSU)	Häufigkeit	0,793	0,966	0,809	0,508	0,723
	Zeit bis zum UE	0,745	0,930	0,787	0,537	0,715
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (DCO1)	Häufigkeit	0,164	0,587	0,864	0,893	NC
	Zeit bis zum UE	0,157	0,621	0,863	0,894	NC
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (90 DSU)	Häufigkeit	0,164	0,587	0,864	0,893	NC
	Zeit bis zum UE	0,157	0,621	0,863	0,894	NC
Gefäßerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Gefäßerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
<i>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 mit einer Häufigkeit von ≥5% auf Ebene der PT</i>						
Alaninaminotransferase erhöht (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Alaninaminotransferase erhöht (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Abdominale Schmerzen (DCO1)	Häufigkeit	0,559	0,081	0,880	<b>0,006</b>	<b>0,048</b>
	Zeit bis zum UE	0,532	0,053	0,901	<b>0,005</b>	<b>0,046</b>
Abdominale Schmerzen (90 DSU)	Häufigkeit	0,825	0,088	0,879	<b>0,003</b>	<b>0,024</b>
	Zeit bis zum UE	0,772	0,053	0,896	<b>0,002</b>	<b>0,023</b>
Anorexie (DCO1)	Häufigkeit	0,433	0,199	0,919	0,332	0,488
	Zeit bis zum UE	0,358	0,132	0,846	0,485	0,465
Anorexie (90 DSU)	Häufigkeit	0,546	0,333	0,850	0,208	0,706
	Zeit bis zum UE	0,424	0,188	0,808	0,351	0,665
Kraftlosigkeit (DCO1)	Häufigkeit	0,182	0,684	0,685	0,512	0,904
	Zeit bis zum UE	0,146	0,672	0,717	0,463	0,953
Kraftlosigkeit (90 DSU)	Häufigkeit	0,323	0,795	0,625	0,548	0,743
	Zeit bis zum UE	0,227	0,797	0,686	0,513	0,959
Kardiale Effekte (QT) (DCO1)	Häufigkeit	<b>0,030</b>	0,646	0,550	0,454	0,147
	Zeit bis zum UE	<b>0,025</b>	0,725	0,526	0,430	0,136
Kardiale Effekte (QT) (90 DSU)	Häufigkeit	<b>0,013</b>	0,768	0,324	0,884	0,337
	Zeit bis zum UE	<b>0,012</b>	0,938	0,315	0,808	0,273

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

<b>Endpunkt</b>		<b>Geschlecht</b> (männlich, weiblich)	<b>Alter beim Screening</b> (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	<b>Raucherstatus</b> (ja, nein)	<b>Ethnie</b> (asiatisch, nicht- asiatisch)	<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b> (ja, nein)
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) (DCO1)	Häufigkeit	0,320	0,558	0,100	0,706	0,863
	Zeit bis zum UE	0,294	0,616	0,090	0,669	0,854
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) (90 DSU)	Häufigkeit	0,271	0,662	0,078	0,634	0,920
	Zeit bis zum UE	0,263	0,738	0,073	0,592	0,901
Diarrhö (DCO1)	Häufigkeit	0,730	0,231	0,420	0,715	0,301
	Zeit bis zum UE	0,778	0,369	0,605	0,862	0,185
Diarrhö (90 DSU)	Häufigkeit	0,815	0,348	0,487	0,662	0,375
	Zeit bis zum UE	0,845	0,469	0,649	0,815	0,221
Trockene Mundschleimhaut (DCO1)	Häufigkeit	0,125	0,760	0,523	0,484	0,334
	Zeit bis zum UE	0,118	0,792	0,525	0,488	0,347
Trockene Mundschleimhaut (90 DSU)	Häufigkeit	0,125	0,760	0,523	0,484	0,334
	Zeit bis zum UE	0,118	0,792	0,525	0,488	0,347
Blutungen (DCO1)	Häufigkeit	0,327	0,217	0,274	0,970	0,301
	Zeit bis zum UE	0,216	0,329	0,243	0,932	0,276
Blutungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,277	0,178	0,234	0,939	0,272
	Zeit bis zum UE	0,190	0,294	0,208	0,824	0,262
Leber (hepatisch) (DCO1)	Häufigkeit	0,792	0,550	0,248	0,118	0,614
	Zeit bis zum UE	0,893	0,675	0,269	0,061	0,658
Leber (hepatisch) (90 DSU)	Häufigkeit	0,653	0,460	0,350	0,140	0,847
	Zeit bis zum UE	0,771	0,592	0,363	0,073	0,871

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
ILD und Pneumonitis (DCO1)	Häufigkeit	0,125	NC	0,131	0,481	NC
	Zeit bis zum UE	0,117	NC	0,132	0,476	NC
ILD und Pneumonitis (90 DSU)	Häufigkeit	0,096	0,659	0,093	0,706	NC
	Zeit bis zum UE	0,090	0,614	0,093	0,682	NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,945	<b>0,020</b>	0,329	0,555	0,535
	Zeit bis zum UE	0,796	<b>0,030</b>	0,187	0,424	0,595
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,803	<b>0,019</b>	0,533	0,553	0,515
	Zeit bis zum UE	0,657	<b>0,025</b>	0,295	0,467	0,623
Nageleffekte (DCO1)	Häufigkeit	0,760	0,525	<b>0,049</b>	0,738	0,108
	Zeit bis zum UE	0,498	0,358	0,064	0,691	0,098
Nageleffekte (90 DSU)	Häufigkeit	0,999	0,839	<b>0,037</b>	0,848	<b>0,044</b>
	Zeit bis zum UE	0,636	0,538	0,054	0,756	0,050
Übelkeit (DCO1)	Häufigkeit	0,700	0,981	<b>0,025</b>	0,210	0,711
	Zeit bis zum UE	0,822	0,912	<b>0,042</b>	0,276	0,690
Übelkeit (90 DSU)	Häufigkeit	0,404	0,753	<b>0,037</b>	0,469	0,721
	Zeit bis zum UE	0,563	0,975	0,063	0,587	0,691
Augeneffekte (DCO1)	Häufigkeit	0,430	0,451	0,932	0,788	0,555
	Zeit bis zum UE	0,511	0,297	0,838	0,861	0,541
Augeneffekte (90 DSU)	Häufigkeit	0,396	0,510	0,980	0,863	0,590
	Zeit bis zum UE	0,484	0,334	0,889	0,943	0,568

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

Endpunkt		Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter beim Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Raucherstatus (ja, nein)	Ethnie (asiatisch, nicht- asiatisch)	ZNS-Metastasen bei Einschluss (ja, nein)
Nieren (renal) (DCO1)	Häufigkeit	0,879	0,115	0,901	0,430	0,965
	Zeit bis zum UE	0,868	0,147	0,905	0,361	0,961
Nieren (renal) (90 DSU)	Häufigkeit	0,985	0,126	0,490	0,271	0,967
	Zeit bis zum UE	0,972	0,177	0,514	0,215	0,979
Hauteffekte (DCO1)	Häufigkeit	0,334	0,174	0,882	0,843	0,835
	Zeit bis zum UE	0,072	0,698	0,547	0,823	0,868
Hauteffekte (90 DSU)	Häufigkeit	0,334	0,174	0,882	0,843	0,835
	Zeit bis zum UE	0,072	0,706	0,550	0,819	0,869
Haut- und Unterhaut- gewebskrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,494	0,301	0,136	0,923	0,469
	Zeit bis zum UE	0,491	0,316	0,142	0,947	0,462
Haut- und Unterhaut- gewebskrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,494	0,301	0,136	0,923	0,469
	Zeit bis zum UE	0,491	0,316	0,142	0,947	0,462
Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt (DCO1)	Häufigkeit	0,849	<b>0,032</b>	0,965	0,997	0,410
	Zeit bis zum UE	0,820	<b>0,049</b>	0,912	0,691	0,312
Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt (90 DSU)	Häufigkeit	0,904	<b>0,040</b>	0,975	0,947	0,384
	Zeit bis zum UE	0,854	0,059	0,958	0,722	0,297
Erbrechen (DCO1)	Häufigkeit	0,291	0,760	0,545	0,290	0,390
	Zeit bis zum UE	0,281	0,910	0,499	0,353	0,329
Erbrechen (90 DSU)	Häufigkeit	0,512	0,762	0,324	0,575	0,646
	Zeit bis zum UE	0,460	0,981	0,285	0,690	0,511

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

<b>Endpunkt</b>	<b>Geschlecht</b> (männlich, weiblich)	<b>Alter beim Screening</b> (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	<b>Raucherstatus</b> (ja, nein)	<b>Ethnie</b> (asiatisch, nicht- asiatisch)	<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b> (ja, nein)
<p>Interaktionstests wurden durchgeführt, wenn mindestens zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen und mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren. Belege für eine Interaktion (<math>p &lt; 0,05</math>) sind <b>hervorgehoben</b>.</p> <p>a: p-Werte zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR.</p> <p>b: Für die p-Werte zum Interaktionstest wurden die Subgruppen herangezogen, die genügend Ereignisse pro Subgruppe aufwiesen, um in die Analyse einzugehen.</p> <p>c: Zum ersten Datenschnitt (12.06.2017) war für das Ereignis Rückenschmerzen (Ebene der PT) die Häufigkeit für das Auftreten eines Ereignisses &lt;10%.</p> <p>d: Aufgrund nachträglicher Datenbankkorrekturen liegen für den Datenschnitt des 90 DSU (25.09.2017) keine Analysen vor.</p> <p>e: Zum ersten Datenschnitt (12.06.2017) war für das Ereignis Pyrexie (Ebene der PT) die Häufigkeit für das Auftreten eines Ereignisses &lt;1%.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set, Safety Analysis-Set</p> <p>Quellen: Nachberechnungen DCO1 (81, 82, 85), Nachberechnungen 90 DSU (86).</p>					

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

Tabelle 4-63: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests II (präspezifizierte und post-hoc berechnete Subgruppen)

Endpunkt	EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben (DCO1)	0,180	0,754	0,553	0,576	
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (DCO1)	0,432	0,300	0,930	0,064	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (DCO1)	0,486	0,963	0,923	0,549	
Zeit bis zum zweiten Progress (DCO1)	0,510	0,943	0,518	0,367	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (DCO1)	0,891	0,840	0,536	0,528	
Zeit bis zum Therapieabbruch (DCO1)	0,840	0,837	0,396	0,328	
Objektive Ansprechrates <sup>a</sup> (DCO1)	0,481	<b>0,007</b>	0,225	0,204	
Krankheitskontrollrates <sup>a</sup> (DCO1)	0,636	<b>0,004</b>	0,993	0,938	
<b>EORTC QLQ-LC13</b>					
Alopezie (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,082	0,163	<b>0,010</b>	<b>0,033</b>
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,052	0,075	0,282	0,401
	Verbesserungsrate	0,596	0,542	0,708	0,113 <sup>b</sup>
Dysphagie (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,092	0,453	0,363	0,918
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,427	0,101	0,653	0,893
	Verbesserungsrate	0,556	0,423	0,554	0,423

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Dyspnoe (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,217	0,516	0,867	0,572
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,752	<b>0,028</b>	0,796	0,050
	Verbesserungsrate	0,649	<b>0,031</b>	0,907	0,394
Hämoptyse (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,698	0,448	0,531	0,894
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,492	0,721	0,426	0,186
	Verbesserungsrate	0,215	0,826	0,614	0,932 <sup>b</sup>
Husten (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,434	0,991	0,492	0,202
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,556	<b>0,032</b>	0,547	0,793
	Verbesserungsrate	0,796	0,727	0,824	0,811
Periphere Neuropathie (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,819	0,070	0,111	0,198
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,904	0,397	0,447	0,625
	Verbesserungsrate	0,559	0,805	0,079	0,221
Schmerzen im Arm oder in der Schulter (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,457	0,361	0,563	0,599
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,863	0,492	0,206	0,359
	Verbesserungsrate	0,837	0,211	0,150	0,698
Schmerzen in anderen Körperteilen (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,616	0,703	0,570	0,208
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,722	0,920	0,150	0,714
	Verbesserungsrate	0,357	0,084	0,190	0,753

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Schmerzen in der Brust (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,531	0,706	0,593	0,410
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,080	0,645	0,227	0,937
	Verbesserungsrate	0,816	<b>0,047</b>	0,056	0,086
Schmerzmedikation (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,635	0,389	0,110	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,480	0,309	0,181	0,383
	Verbesserungsrate	0,984	0,609	NC	0,263 <sup>b</sup>
Wunder Mund (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,559	0,140	0,226	0,237
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,212	0,357	0,156	0,338
	Verbesserungsrate	0,810	0,369	0,776	0,682
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen					
Fatigue (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,055	0,563	0,879	0,744
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,868	0,959	0,488	0,077
	Verbesserungsrate	0,885	0,184	0,874	0,712
Übelkeit und Erbrechen (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,103	0,832	0,434	0,784
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,208	0,572	0,526	0,924
	Verbesserungsrate	0,930	0,078	0,418	0,426

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Schmerzen (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,912	0,298	0,215	0,948
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,573	0,614	0,567	0,977
	Verbesserungsrate	0,435	0,662	0,905	0,789
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome					
Appetitverlust (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,841	0,498	0,899	0,571
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,548	0,953	0,309	0,657
	Verbesserungsrate	0,691	<b>0,014</b>	0,808	0,999
Diarrhö (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,712	0,885	0,769	0,548
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,899	0,611	0,984	0,671
	Verbesserungsrate	0,953	0,054	0,984 <sup>b</sup>	0,564 <sup>b</sup>
Dyspnoe (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,714	0,547	0,671	0,311
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,999	0,361	0,379	0,183
	Verbesserungsrate	0,433	0,655	0,143	0,802
Finanzielle Schwierigkeiten (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,144	0,890	0,769	0,078
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,222	0,834	0,907	0,214
	Verbesserungsrate	0,584	0,567	0,816	0,780 <sup>b</sup>

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Schlaflosigkeit (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,533	0,868	0,364	0,832
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,626	0,642	0,279	0,761
	Verbesserungsrate	0,695	0,424	0,613	0,174
Verstopfung (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,675	0,930	0,385	0,773
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,256	0,711	0,626	0,109
	Verbesserungsrate	0,527	0,373	0,771	<b>0,034</b>
<b>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitsstatus (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,403	0,671	0,422	0,982
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,847	0,744	0,848	0,469
	Verbesserungsrate	0,697	0,516	0,646	0,473
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen					
Physische Funktion (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,265	0,177	0,976	0,719
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,236	0,233	0,286	<b>0,011</b>
	Verbesserungsrate	0,547	0,146	0,814	0,429
Rollenfunktion (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,289	0,361	0,903	0,754
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,532	0,442	0,645	0,076
	Verbesserungsrate	0,238	0,355	0,408	0,651

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Emotionale Funktion (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,444	0,581	0,886	0,838
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,452	0,921	0,146	0,908
	Verbesserungsrate	0,050	0,640	0,090	0,281
Kognitive Funktion (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,208	0,863	0,989	0,147
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,888	0,385	0,354	0,840
	Verbesserungsrate	<b>0,025</b>	0,648	0,120	0,852
Soziale Funktion (DCO1)	mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf	0,506	0,805	0,853	0,970
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,762	0,305	0,465	0,920
	Verbesserungsrate	0,701	0,262	0,426	0,904
<b>Sicherheit</b>					
Unerwünschte Ereignisse (DCO1)	Häufigkeit	0,218	0,947	0,238	0,665
	Zeit bis zum UE	0,835	0,777	0,101	0,857
Unerwünschte Ereignisse (90 DSU)	Häufigkeit	0,218	0,947	0,238	0,665
	Zeit bis zum UE	0,812	0,761	0,109	0,853
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (DCO1)	Häufigkeit	0,598	0,567	0,693	<b>0,021</b>
	Zeit bis zum UE	0,470	0,650	0,562	<b>0,029</b>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (90 DSU)	Häufigkeit	0,555	0,653	0,903	0,156
	Zeit bis zum UE	0,407	0,717	0,776	0,151

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (DCO1)	Häufigkeit	0,279	0,817	0,057	0,532
	Zeit bis zum UE	0,213	0,717	<b>0,041</b>	0,641 <sup>b</sup>
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (90 DSU)	Häufigkeit	0,198	0,662	0,057	0,652
	Zeit bis zum UE	0,155	0,574	<b>0,040</b>	0,751 <sup>b</sup>
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad $\geq 3$ (DCO1)	Häufigkeit	0,664	0,435	0,460	0,145
	Zeit bis zum UE	0,771	0,529	0,351	0,205
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad $\geq 3$ (90 DSU)	Häufigkeit	0,918	0,585	0,591	0,174
	Zeit bis zum UE	0,992	0,699	0,440	0,193
Unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (DCO1)	Häufigkeit	0,584	0,129	0,720	0,133 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,607	0,096	0,658	0,105 <sup>b</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (90 DSU)	Häufigkeit	0,579	0,244	0,692	0,165 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,659	0,189	0,583	0,150 <sup>b</sup>
Herzerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,804	0,403	<b>0,016</b>	0,349
	Zeit bis zum UE	0,882	0,335	<b>0,026</b>	0,310
Herzerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,963	0,608	<b>0,007</b>	0,589
	Zeit bis zum UE	0,787	0,592	<b>0,021</b>	0,433

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (DCO1)	Häufigkeit	0,055	0,127	0,694 <sup>b</sup>	0,640 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,063	0,100	0,617 <sup>b</sup>	0,585 <sup>b</sup>
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (90 DSU)	Häufigkeit	0,061	0,282	0,737	0,445 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,075	0,231	0,709	0,431 <sup>b</sup>
Endokrine Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Endokrine Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Augenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,992	0,059	0,624	0,703
	Zeit bis zum UE	0,850	<b>0,046</b>	0,647	0,729
Augenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,964	0,061	0,623	0,570
	Zeit bis zum UE	0,812	<b>0,049</b>	0,647	0,578
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (DCO1)	Häufigkeit	0,875	0,414	0,105	0,567
	Zeit bis zum UE	0,553	0,875	0,070	0,571
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (90 DSU)	Häufigkeit	0,730	0,561	0,129	0,559
	Zeit bis zum UE	0,507	0,793	0,071	0,509
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (DCO1)	Häufigkeit	0,636	0,887	0,291	0,377
	Zeit bis zum UE	0,877	0,617	0,201	0,643
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 DSU)	Häufigkeit	0,547	0,827	0,221	0,527
	Zeit bis zum UE	0,902	0,593	0,154	0,739

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Leber- und Gallen- erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,809	0,284	0,796	0,405 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,883	0,287	0,734	0,441 <sup>b</sup>
Leber- und Gallen- erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,850	0,425	0,645	0,714 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,822	0,397	0,624	0,720 <sup>b</sup>
Erkrankungen des Immunsystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Immunsystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	<b>&lt;0,001</b>	0,294	0,682	0,441
	Zeit bis zum UE	<b>0,004</b>	0,171	0,580	0,371
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	<b>&lt;0,001</b>	0,278	0,641	0,502
	Zeit bis zum UE	<b>0,007</b>	0,174	0,564	0,436
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (DCO1)	Häufigkeit	0,454	0,400	0,700	0,286 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,684	0,301	0,625	0,168 <sup>b</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (90 DSU)	Häufigkeit	0,467	0,587	0,691	0,270 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,748	0,464	0,558	0,183 <sup>b</sup>
Untersuchungen (DCO1)	Häufigkeit	0,688	0,857	0,633	0,233
	Zeit bis zum UE	0,594	0,387	0,492	0,217
Untersuchungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,827	0,996	0,509	0,210
	Zeit bis zum UE	0,686	0,462	0,401	0,196

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (DCO1)	Häufigkeit	0,661	0,760	0,824	0,276
	Zeit bis zum UE	0,746	0,935	0,954	0,358
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,809	0,423	0,867	0,261
	Zeit bis zum UE	0,938	0,692	0,984	0,365
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,335	0,609	0,157	0,255
	Zeit bis zum UE	0,153	0,439	0,227	0,365
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,298	0,675	0,299	0,210
	Zeit bis zum UE	0,130	0,460	0,391	0,301
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (DCO1)	Häufigkeit	0,661	0,376	0,650	0,865
	Zeit bis zum UE	0,688	0,449	0,659	0,891
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (90 DSU)	Häufigkeit	0,661	0,376	0,650	0,865
	Zeit bis zum UE	0,697	0,451	0,658	0,888
Erkrankungen des Nervensystems (DCO1)	Häufigkeit	0,320	0,541	0,306	0,208
	Zeit bis zum UE	0,441	0,612	0,573	0,304
Erkrankungen des Nervensystems (90 DSU)	Häufigkeit	0,438	0,588	0,225	0,223
	Zeit bis zum UE	0,504	0,614	0,529	0,323

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Psychiatrische Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,646	0,054	0,252	0,647 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,612	0,080	0,201	0,652 <sup>b</sup>
Psychiatrische Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,528	0,072	0,170	0,064 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,481	0,099	0,127	<b>0,049<sup>b</sup></b>
Erkrankungen der Niere und Harnwege (DCO1)	Häufigkeit	0,743	0,849	0,577	0,468
	Zeit bis zum UE	0,836	0,749	0,571	0,422
Erkrankungen der Niere und Harnwege (90 DSU)	Häufigkeit	0,989	0,865	0,613	0,289
	Zeit bis zum UE	0,908	0,745	0,567	0,242
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (DCO1)	Häufigkeit	<b>0,025</b>	0,938	0,998	NC
	Zeit bis zum UE	<b>0,021</b>	0,987	0,999	NC
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (90 DSU)	Häufigkeit	<b>0,040</b>	0,932	0,995	NC
	Zeit bis zum UE	<b>0,033</b>	0,854	0,978	NC
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums (DCO1)	Häufigkeit	0,793	0,432	0,138	0,742
	Zeit bis zum UE	0,585	0,320	0,132	0,948
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums (90 DSU)	Häufigkeit	0,921	0,448	0,093	0,844
	Zeit bis zum UE	0,640	0,330	0,096	0,972
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (DCO1)	Häufigkeit	0,854	0,394	0,950	0,469
	Zeit bis zum UE	0,571	0,275	0,836	0,379
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (90 DSU)	Häufigkeit	0,854	0,394	0,950	0,469
	Zeit bis zum UE	0,572	0,276	0,836	0,385

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Gefäßerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,323	0,879	0,341	0,809
	Zeit bis zum UE	0,281	0,909	0,366	0,799
Gefäßerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,527	0,542	0,609	0,538
	Zeit bis zum UE	0,503	0,643	0,512	0,619
<i>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von <math>\geq 10\%</math> auf Ebene der PT</i>					
Diarrhö (DCO1)	Häufigkeit	0,880	0,757	0,768	0,348
	Zeit bis zum UE	0,777	0,925	0,979	0,391
Diarrhö (90 DSU)	Häufigkeit	0,930	0,699	0,520	0,345
	Zeit bis zum UE	0,895	0,855	0,881	0,274
Dermatitis acneiform (DCO1)	Häufigkeit	0,667	0,393	0,290	0,659
	Zeit bis zum UE	0,645	0,417	0,246	0,654
Dermatitis acneiform (90 DSU)	Häufigkeit	0,667	0,393	0,290	0,659
	Zeit bis zum UE	0,645	0,417	0,243	0,659
Trockene Haut (DCO1)	Häufigkeit	0,617	0,232	0,896	0,591
	Zeit bis zum UE	0,581	0,148	0,889	0,589
Trockene Haut (90 DSU)	Häufigkeit	0,617	0,232	0,896	0,591
	Zeit bis zum UE	0,578	0,148	0,890	0,592
Paronychie (DCO1)	Häufigkeit	<b>&lt;0,001</b>	0,690	0,174	0,548
	Zeit bis zum UE	<b>&lt;0,001</b>	0,418	0,073	0,556
Paronychie (90 DSU)	Häufigkeit	<b>&lt;0,001</b>	0,768	0,162	0,571
	Zeit bis zum UE	<b>&lt;0,001</b>	0,464	0,064	0,553

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Stomatitis (DCO1)	Häufigkeit	0,745	<b>0,019</b>	<b>0,028</b>	0,474
	Zeit bis zum UE	0,761	<b>0,011</b>	<b>0,045</b>	0,537
Stomatitis (90 DSU)	Häufigkeit	0,745	<b>0,019</b>	<b>0,028</b>	0,474
	Zeit bis zum UE	0,761	<b>0,011</b>	<b>0,044</b>	0,535
Appetitlosigkeit (DCO1)	Häufigkeit	0,473	0,263	0,380	0,655 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,543	0,343	0,513	0,837 <sup>b</sup>
Appetitlosigkeit (90 DSU)	Häufigkeit	0,715	0,099	0,522	0,349 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,820	0,141	0,742	0,528 <sup>b</sup>
Aspartataminotransferase erhöht (DCO1)	Häufigkeit	0,922	0,883	0,562	0,185 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,960	0,705	0,513	0,133 <sup>b</sup>
Aspartataminotransferase erhöht (90 DSU)	Häufigkeit	0,922	0,883	0,562	0,185 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,957	0,706	0,515	0,132 <sup>b</sup>
Alaninaminotransferase erhöht (DCO1)	Häufigkeit	0,352	0,764	0,955	0,389
	Zeit bis zum UE	0,372	0,632	0,946	0,312
Alaninaminotransferase erhöht (90 DSU)	Häufigkeit	0,352	0,764	0,955	0,389
	Zeit bis zum UE	0,372	0,632	0,946	0,312
Übelkeit (DCO1)	Häufigkeit	0,347	0,249	0,895	0,119
	Zeit bis zum UE	0,383	0,240	0,882	0,142
Übelkeit (90 DSU)	Häufigkeit	0,321	0,150	0,730	0,234
	Zeit bis zum UE	0,388	0,135	0,575	0,281

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Juckreiz (DCO1)	Häufigkeit	0,940	<b>0,009</b>	<b>0,035</b>	0,975 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,945	<b>0,010</b>	<b>0,035</b>	0,998 <sup>b</sup>
Juckreiz (90 DSU)	Häufigkeit	0,940	<b>0,009</b>	<b>0,035</b>	0,975 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,949	<b>0,010</b>	<b>0,033</b>	1,000 <sup>b</sup>
Husten (DCO1)	Häufigkeit	0,664	0,763	0,296	0,553
	Zeit bis zum UE	0,874	0,612	0,256	0,637
Husten (90 DSU)	Häufigkeit	0,758	0,914	0,238	0,483
	Zeit bis zum UE	0,979	0,898	0,194	0,524
makulopapulöser Hautausschlag (DCO1)	Häufigkeit	0,919	0,057	0,269	0,669
	Zeit bis zum UE	0,843	<b>0,039</b>	0,279	0,698
makulopapulöser Hautausschlag (90 DSU)	Häufigkeit	0,919	0,057	0,269	0,669
	Zeit bis zum UE	0,841	<b>0,039</b>	0,280	0,700
Verstopfung (DCO1)	Häufigkeit	0,269	0,178	0,585	0,962
	Zeit bis zum UE	0,361	0,172	0,449	0,920
Verstopfung (90 DSU)	Häufigkeit	0,245	0,258	0,633	0,963
	Zeit bis zum UE	0,346	0,245	0,458	0,927
Fatigue (DCO1)	Häufigkeit	0,884	0,246	0,512	0,948
	Zeit bis zum UE	0,845	0,304	0,504	0,976
Fatigue (90 DSU)	Häufigkeit	0,792	0,309	0,487	0,881
	Zeit bis zum UE	0,743	0,352	0,505	0,949

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Erbrechen (DCO1)	Häufigkeit	0,061	0,081	0,725	0,340
	Zeit bis zum UE	0,076	0,092	0,678	0,402
Erbrechen (90 DSU)	Häufigkeit	0,055	<b>0,049</b>	0,502	0,381
	Zeit bis zum UE	0,079	0,055	0,430	0,421
Anämie (DCO1)	Häufigkeit	0,389	0,163	0,479	0,364 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,428	0,115	0,441	0,391 <sup>b</sup>
Anämie (90 DSU)	Häufigkeit	0,469	0,375	0,481	0,385 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,566	0,286	0,396	0,452 <sup>b</sup>
Alopezie (DCO1)	Häufigkeit	0,727	0,582	0,563	0,446 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,694	0,723	0,625	0,357 <sup>b</sup>
Alopezie (90 DSU)	Häufigkeit	0,727	0,582	0,563	0,446 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,694	0,723	0,625	0,357 <sup>b</sup>
Dyspnoe (DCO1)	Häufigkeit	0,705	0,253	<b>0,003</b>	0,793
	Zeit bis zum UE	0,809	0,316	<b>0,003</b>	0,767
Dyspnoe (90 DSU)	Häufigkeit	0,956	0,284	<b>&lt;0,001</b>	0,959
	Zeit bis zum UE	0,941	0,350	<b>&lt;0,001</b>	0,908
Rückenschmerzen (90 DSU) <sup>c</sup>	Häufigkeit	0,372	0,440	0,778	0,462
	Zeit bis zum UE	0,302	0,327	0,731	0,500
Kopfschmerz (DCO1)	Häufigkeit	0,966	0,438	0,659	0,713
	Zeit bis zum UE	0,784	0,393	0,796	0,748
Kopfschmerz (90 DSU)	Häufigkeit	0,966	0,438	0,659	0,713
	Zeit bis zum UE	0,778	0,387	0,793	0,737

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Infektion der oberen Atemwege (DCO1)	Häufigkeit	0,206	0,163	0,245	0,725 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,277	0,193	0,382	0,696 <sup>b</sup>
Infektion der oberen Atemwege (90 DSU)	Häufigkeit	0,183	0,118	0,301	0,637 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,248	0,144	0,434	0,606 <sup>b</sup>
EKG (Verlängerung des QT- Intervalls) (DCO1)	Häufigkeit	0,350	0,854	0,696	0,106 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,383	0,767	0,732	0,107 <sup>b</sup>
EKG (Verlängerung des QT-Intervalls) (90 DSU)	Häufigkeit	0,264	0,732	0,783	0,131 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,298	0,651	0,806	0,131 <sup>b</sup>
Pyrexie (DCO1)	Häufigkeit	0,690	0,560	0,562	0,783 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,617	0,456	0,498	0,701 <sup>b</sup>
Pyrexie (90 DSU)	Häufigkeit	0,831	0,497	0,587	0,253 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,720	0,414	0,522	0,281 <sup>b</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Endokrine Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Endokrine Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Gastro- intestinaltraktes (DCO1)	Häufigkeit	0,506	0,873	NC	0,345 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,566	0,949	NC	0,370 <sup>b</sup>
Erkrankungen des Gastro- intestinaltraktes (90 DSU)	Häufigkeit	0,602	0,711	NC	0,469 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,670	0,794	NC	0,510 <sup>b</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	0,854	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	0,785	NC
Leber- und Gallen- erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Leber- und Gallen- erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,443	0,618	0,333 <sup>b</sup>	0,577 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,501	0,686	0,278 <sup>b</sup>	0,620 <sup>b</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,443	0,618	0,333 <sup>b</sup>	0,577 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,504	0,688	0,283 <sup>b</sup>	0,608 <sup>b</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Untersuchungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Untersuchungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	0,414	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	0,469	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (90 DSU)	Häufigkeit	0,833	0,403	0,471	NC
	Zeit bis zum UE	0,770	0,455	0,388	NC
Psychiatrische Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Psychiatrische Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Niere und Harnwege (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (DCO1)	Häufigkeit	0,306	0,321	0,063	0,771 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,280	0,284	<b>0,048</b>	0,752 <sup>b</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (90 DSU)	Häufigkeit	0,338	0,182	0,104	0,649 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,305	0,161	0,076	0,599 <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Gefäßerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Gefäßerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von <math>\geq 1\%</math> auf Ebene der PT</i>					
Pneumonie (DCO1)	Häufigkeit	0,997	0,959	NC	NC
	Zeit bis zum UE	0,953	0,929	NC	NC
Pneumonie (90 DSU)	Häufigkeit	0,997	0,959	NC	NC
	Zeit bis zum UE	0,950	0,926	NC	NC
ILD (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
ILD (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Diarrhö (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Diarrhö (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Pleuraerguss (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Pleuraerguss (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erbrechen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erbrechen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Lungenembolie (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Lungenembolie (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Dyspnoe (DCO1) <sup>d</sup>	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Pyrexie (90 DSU) <sup>e</sup>	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Sepsis (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Sepsis (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Herzerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Leber- und Gallen- erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Leber- und Gallen- erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Untersuchungen (DCO1)	Häufigkeit	0,405	0,830	<b>0,011<sup>b</sup></b>	0,498 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,345	0,805	<b>0,008<sup>b</sup></b>	0,544 <sup>b</sup>
Untersuchungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,405	0,830	<b>0,011<sup>b</sup></b>	0,498 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,352	0,793	<b>0,007<sup>b</sup></b>	0,538 <sup>b</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Psychiatrische Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Psychiatrische Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Niere und Harnwege (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (DCO1)	Häufigkeit	0,123	0,369	0,447 <sup>b</sup>	0,945 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,110	0,320	0,423 <sup>b</sup>	0,938 <sup>b</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (90 DSU)	Häufigkeit	<b>0,031</b>	0,126	0,447 <sup>b</sup>	0,705 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	<b>0,027</b>	0,106	0,421 <sup>b</sup>	0,690 <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Gefäßerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Gefäßerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
<i>Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit einer Häufigkeit von ≥1% auf Ebene der PT</i>					
Diarrhö (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Diarrhö (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Leberfunktion gestört (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Leberfunktion gestört (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Alaninaminotransferase erhöht (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Alaninaminotransferase erhöht (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Aspartataminotransferase erhöht (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Aspartataminotransferase erhöht (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
EKG (Verlängerung des QT- Intervalls) (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
EKG (Verlängerung des QT-Intervalls) (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
ILD (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
ILD (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Pneumonie (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Pneumonie (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Pneumonitis (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Pneumonitis (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq 3$ auf Ebene der SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Herzerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Endokrine Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Endokrine Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Augenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Augenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (DCO1)	Häufigkeit	0,457	0,859	NC	0,661 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,406	0,944	NC	0,644 <sup>b</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (90 DSU)	Häufigkeit	0,381	0,745	NC	0,566 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,333	0,832	NC	0,549 <sup>b</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Leber- und Gallen- erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Leber- und Gallen- erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,517	0,502	0,758 <sup>b</sup>	0,545 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,588	0,560	0,697 <sup>b</sup>	0,506 <sup>b</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,413	0,676	0,592 <sup>b</sup>	0,756 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,504	0,730	0,539 <sup>b</sup>	0,680 <sup>b</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Untersuchungen (DCO1)	Häufigkeit	0,985	0,957	0,101	0,992 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,954	0,880	0,067	0,982 <sup>b</sup>
Untersuchungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,959	0,865	0,051	0,961 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,989	0,966	<b>0,031</b>	0,938 <sup>b</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (DCO1)	Häufigkeit	0,866	0,538	0,146	0,568 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,956	0,477	0,171	0,529 <sup>b</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,995	0,626	0,325	0,521 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,906	0,554	0,346	0,489 <sup>b</sup>

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen des Nervensystems (90 DSU)	Häufigkeit	0,909	0,303	0,411	NC
	Zeit bis zum UE	0,721	0,310	0,269	NC
Psychiatrische Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Psychiatrische Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

<b>Endpunkt</b>		<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Erkrankungen der Niere und Harnwege (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Niere und Harnwege (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (DCO1)	Häufigkeit	0,306	0,974	0,209	0,843 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,285	0,954	0,170	0,866 <sup>b</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (90 DSU)	Häufigkeit	0,219	0,950	0,224	0,790 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,200	0,878	0,180	0,777 <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (DCO1)	Häufigkeit	0,562	0,448	0,914 <sup>b</sup>	0,102 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,575	0,473	0,915 <sup>b</sup>	0,116 <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (90 DSU)	Häufigkeit	0,562	0,448	0,914 <sup>b</sup>	0,102 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,575	0,473	0,915 <sup>b</sup>	0,116 <sup>b</sup>
Gefäßerkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Gefäßerkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
<i>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> mit einer Häufigkeit von <math>\geq 5\%</math> auf Ebene der PT</i>					
Alaninaminotransferase erhöht (DCO1)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Alaninaminotransferase erhöht (90 DSU)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Abdominale Schmerzen (DCO1)	Häufigkeit	0,514	0,863	0,215	<b>0,037</b>
	Zeit bis zum UE	0,453	0,951	0,163	<b>0,030</b>
Abdominale Schmerzen (90 DSU)	Häufigkeit	0,518	0,872	0,217	<b>0,018</b>
	Zeit bis zum UE	0,451	0,963	0,163	<b>0,014</b>
Anorexie (DCO1)	Häufigkeit	0,473	0,263	0,380	0,655 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,543	0,343	0,513	0,837 <sup>b</sup>
Anorexie (90 DSU)	Häufigkeit	0,715	0,099	0,522	0,349 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,820	0,141	0,742	0,528 <sup>b</sup>
Kraftlosigkeit (DCO1)	Häufigkeit	0,698	0,853	0,239	0,787
	Zeit bis zum UE	0,637	0,998	0,229	0,782
Kraftlosigkeit (90 DSU)	Häufigkeit	0,596	0,847	0,330	0,772
	Zeit bis zum UE	0,494	0,785	0,303	0,805
Kardiale Effekte (QT) (DCO1)	Häufigkeit	0,373	0,672	0,542	0,157 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,408	0,600	0,581	0,156 <sup>b</sup>
Kardiale Effekte (QT) (90 DSU)	Häufigkeit	0,239	0,240	0,661	0,480 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,273	0,277	0,690	0,418 <sup>b</sup>

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) (DCO1)	Häufigkeit	0,440	NC	0,739	0,689 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,508	NC	0,850	0,645 <sup>b</sup>
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) (90 DSU)	Häufigkeit	0,320	NC	0,683	0,618 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,372	NC	0,764	0,580 <sup>b</sup>
Diarrhö (DCO1)	Häufigkeit	0,880	0,757	0,768	0,348
	Zeit bis zum UE	0,777	0,925	0,979	0,391
Diarrhö (90 DSU)	Häufigkeit	0,930	0,699	0,520	0,345
	Zeit bis zum UE	0,895	0,855	0,881	0,274
Trockene Mundschleimhaut (DCO1)	Häufigkeit	0,323	0,635	0,052 <sup>b</sup>	0,484 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,298	0,613	0,053 <sup>b</sup>	0,480 <sup>b</sup>
Trockene Mundschleimhaut (90 DSU)	Häufigkeit	0,323	0,635	0,052 <sup>b</sup>	0,484 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,298	0,613	0,053 <sup>b</sup>	0,480 <sup>b</sup>
Blutungen (DCO1)	Häufigkeit	0,857	0,874	0,359	0,092
	Zeit bis zum UE	0,990	0,975	0,307	0,131
Blutungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,736	0,990	0,430	0,089
	Zeit bis zum UE	0,893	0,876	0,348	0,128
Leber (hepatisch) (DCO1)	Häufigkeit	0,556	0,407	0,467	0,181
	Zeit bis zum UE	0,527	0,242	0,452	0,114
Leber (hepatisch) (90 DSU)	Häufigkeit	0,442	0,486	0,346	0,197
	Zeit bis zum UE	0,425	0,293	0,362	0,126

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
ILD und Pneumonitis (DCO1)	Häufigkeit	0,167	0,529	0,728 <sup>b</sup>	0,386 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,153	0,469	0,700 <sup>b</sup>	0,380 <sup>b</sup>
ILD und Pneumonitis (90 DSU)	Häufigkeit	0,286	0,443	0,805 <sup>b</sup>	0,623 <sup>b</sup>
	Zeit bis zum UE	0,263	0,397	0,759 <sup>b</sup>	0,602 <sup>b</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)	Häufigkeit	<b>&lt;0,001</b>	0,294	0,682	0,441
	Zeit bis zum UE	<b>0,004</b>	0,171	0,580	0,371
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	<b>&lt;0,001</b>	0,278	0,641	0,502
	Zeit bis zum UE	<b>0,007</b>	0,174	0,564	0,436
Nageleffekte (DCO1)	Häufigkeit	<b>0,004</b>	0,496	0,332	0,865
	Zeit bis zum UE	<b>0,006</b>	0,941	0,128	0,845
Nageleffekte (90 DSU)	Häufigkeit	<b>0,006</b>	0,570	0,344	0,940
	Zeit bis zum UE	<b>0,009</b>	0,990	0,129	0,934
Übelkeit (DCO1)	Häufigkeit	0,347	0,249	0,895	0,119
	Zeit bis zum UE	0,383	0,240	0,882	0,142
Übelkeit (90 DSU)	Häufigkeit	0,321	0,150	0,730	0,234
	Zeit bis zum UE	0,388	0,135	0,575	0,281
Augeneffekte (DCO1)	Häufigkeit	0,582	0,150	0,547	0,651
	Zeit bis zum UE	0,696	0,125	0,598	0,762
Augeneffekte (90 DSU)	Häufigkeit	0,535	0,183	0,581	0,689
	Zeit bis zum UE	0,658	0,148	0,629	0,785

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

Endpunkt		EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	WHO PS (0, 1)	EGFR-Status in ctDNA (positiv, negativ, unbekannt)	Region (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
Nieren (renal) (DCO1)	Häufigkeit	0,534	0,636	0,456	0,130
	Zeit bis zum UE	0,624	0,531	0,551	0,091
Nieren (renal) (90 DSU)	Häufigkeit	0,767	0,725	0,755	0,057
	Zeit bis zum UE	0,867	0,589	0,808	<b>0,035</b>
Hauteffekte (DCO1)	Häufigkeit	0,791	0,938	0,600	0,701
	Zeit bis zum UE	0,716	0,902	0,342	0,911
Hauteffekte (90 DSU)	Häufigkeit	0,791	0,938	0,600	0,701
	Zeit bis zum UE	0,716	0,904	0,340	0,917
Haut- und Unterhaut- gewebskrankungen (DCO1)	Häufigkeit	0,761	0,838	0,678	0,475
	Zeit bis zum UE	0,782	0,967	0,726	0,435
Haut- und Unterhaut- gewebskrankungen (90 DSU)	Häufigkeit	0,761	0,838	0,678	0,475
	Zeit bis zum UE	0,782	0,967	0,726	0,435
Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt (DCO1)	Häufigkeit	0,720	0,075	<b>0,026</b>	0,987
	Zeit bis zum UE	0,607	0,050	0,073	0,993
Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt (90 DSU)	Häufigkeit	0,663	0,094	<b>0,032</b>	0,984
	Zeit bis zum UE	0,567	0,060	0,083	0,995
Erbrechen (DCO1)	Häufigkeit	0,061	0,081	0,725	0,340
	Zeit bis zum UE	0,076	0,092	0,678	0,402
Erbrechen (90 DSU)	Häufigkeit	0,055	<b>0,049</b>	0,502	0,381
	Zeit bis zum UE	0,079	0,055	0,430	0,421

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

<b>Endpunkt</b>	<b>EGFR-Mutation</b> (Exon 19 Deletion, Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation)	<b>WHO PS</b> (0, 1)	<b>EGFR-Status in ctDNA</b> (positiv, negativ, unbekannt)	<b>Region</b> (Asien, Europa, Nordamerika, RoW)
<p>Interaktionstests wurden durchgeführt, wenn mindestens zehn Patienten pro Subgruppe vorlagen und mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren. Belege für eine Interaktion (<math>p &lt; 0,05</math>) sind <b>hervorgehoben</b>.</p> <p>a: p-Werte zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR.</p> <p>b: Für die p-Werte zum Interaktionstest wurden die Subgruppen herangezogen, die genügend Ereignisse pro Subgruppe aufwiesen, um in die Analyse einzugehen.</p> <p>c: Zum ersten Datenschnitt (12.06.2017) war für das Ereignis Rückenschmerzen (Ebene der PT) die Häufigkeit für das Auftreten eines Ereignisses <math>&lt; 10\%</math>.</p> <p>d: Aufgrund nachträglicher Datenbankkorrekturen liegen für den Datenschnitt des 90 DSU (25.09.2017) keine Analysen vor.</p> <p>e: Zum ersten Datenschnitt (12.06.2017) war für das Ereignis Pyrexie (Ebene der PT) die Häufigkeit für das Auftreten eines Ereignisses <math>&lt; 1\%</math>.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set, Safety Analysis-Set</p> <p>Quellen: Nachberechnungen DCO1 (81, 82, 85), Nachberechnungen 90 DSU (86).</p>				

#### 4.3.1.3.2.1 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Geschlecht beim Screening - RCT

Tabelle 4-64: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal  
Geschlecht - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Geschlecht</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Dyspnoe</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,013</b></span>							
männlich	91/ 101	21,9 23,7	-6,97 (1,34)	99/ 105	22,6 21,2	-3,81 (1,30)	MWD: -3,16 [-6,82; 0,51] p=0,092 Hedges' g: -0,24 [-0,53; 0,04] p=0,094
weiblich	157/ 178	22,9 22,8	-1,99 (1,02)	153/ 172	26,7 23,7	-4,77 (1,05)	MWD: 2,77 [-0,10; 5,65] p=0,058 Hedges' g: 0,22 [-0,01; 0,44] p=0,059
<b>Schmerzen im Arm oder in der Schulter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,018</b></span>							
männlich	91/ 101	16,5 22,4	-6,70 (1,44)	99/ 105	12,8 22,2	-1,44 (1,40)	MWD: -5,26 [-9,21; -1,32] p=0,009 Hedges' g: -0,38 [-0,67; -0,09] p=0,010
weiblich	157/ 178	18,3 25,4	-2,48 (1,10)	153/ 172	23,1 27,9	-3,29 (1,13)	MWD: 0,81 [-2,28; 3,90] p=0,607 Hedges' g: 0,06 [-0,16; 0,28] p=0,608

Skala/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Patienten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Patienten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Schmerzen im Arm oder in der Schulter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,013</b></span>							
männlich	101	16,5 22,4	37 (36,6)	105	12,8 22,2	50 (47,6)	HR: 0,69 [0,45; 1,05] p=0,081
weiblich	178	18,3 25,4	82 (46,1)	172	23,1 27,9	63 (36,6)	HR: 1,35 [0,97; 1,88] p=0,071
<b>Verbesserungsrate</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Dysphagie</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,027<sup>c</sup></b></span>							
männlich	91	2,9 10,7	5 (5,5)	99	6,4 14,0	10 (10,1)	OR: 0,52 [0,16; 1,52] p=0,234 RR: 0,54 [0,17; 1,47] p=0,234 RD: -4,6 [-12,6; 3,1] p=0,234
weiblich	157	6,2 15,5	22 (14,0)	153	4,6 13,8	10 (6,5)	OR: 2,33 [1,09; 5,31] p=0,029 RR: 2,14 [1,08; 4,59] p=0,029 RD: 7,5 [0,8; 14,4] p=0,029
<b>Schmerzen im Arm oder in der Schulter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,044<sup>c</sup></b></span>							
männlich	91	16,5 22,4	25 (27,5)	99	12,8 22,2	16 (16,2)	OR: 1,96 [0,98; 4,04] p=0,058 RR: 1,70 [0,98; 3,05] p=0,058 RD: 11,3 [-0,4; 23,1] p=0,058
weiblich	157	18,3 25,4	42 (26,8)	153	23,1 27,9	47 (30,7)	OR: 0,82 [0,50; 1,35] p=0,440 RR: 0,87 [0,61; 1,24] p=0,440 RD: -4,0 [-14,0; 6,1] p=0,440

Skala/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Patienten	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Patienten	Score zur Baseline MW, sd	Veränderung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Physische Funktion</b>				<b>Interaktionstest: p=0,016</b>			
männlich	101	82,7 19,9	27 (26,7)	105	79,2 19,5	36 (34,3)	HR: 0,67 [0,40; 1,10] p=0,111
weiblich	178	77,8 22,4	71 (39,9)	172	73,5 21,7	50 (29,1)	HR: 1,42 [0,99; 2,05] p=0,054
<p>a: Darstellung der Daten gemäß der Analysemethode:            Zeit bis zur Verschlechterung = Patienten mit Verschlechterung (%)            Verbesserungsrate = Patienten mit Verbesserung (%)            Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf = Veränderung MW (SE).</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell. OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib. Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. MWD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>c: p-Wert zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.            Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set            Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>							

Tabelle 4-65: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Geschlecht - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Geschlecht</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC</b>								
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,011</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,008</b>			
männlich	101	29 (28,7)	105	40 (38,1)	0,65 [0,36; 1,17] 0,153	0,75 [0,50; 1,11] 0,153	-9,4 [-22,1; 3,5] 0,153	0,62 [0,38; 0,99] 0,047
weiblich	178	84 (47,2)	172	59 (34,3)	1,71 [1,11; 2,64] 0,014	1,38 [1,07; 1,79] 0,014	12,9 [2,6; 23,0] 0,014	1,35 [0,97; 1,89] 0,078
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,047</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,021</b>			
männlich	101	34 (33,7)	105	40 (38,1)	0,82 [0,46; 1,46] 0,507	0,88 [0,61; 1,27] 0,507	-4,4 [-17,4; 8,7] 0,507	0,70 [0,44; 1,10] 0,122
weiblich	178	86 (48,3)	172	60 (34,9)	1,74 [1,14; 2,69] 0,011	1,39 [1,08; 1,80] 0,011	13,4 [3,1; 23,5] 0,011	1,36 [0,98; 1,89] 0,069
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,117</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,029</b>			
männlich	101	75 (74,3)	105	95 (90,5)	kein Beleg			0,49 [0,36; 0,67] <0,001
weiblich	178	141 (79,2)	172	146 (84,9)	kein Beleg			0,76 [0,60; 0,96] 0,019
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,117</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,028</b>			
männlich	101	75 (74,3)	105	95 (90,5)	kein Beleg			0,49 [0,36; 0,67] <0,001
weiblich	178	141 (79,2)	172	146 (84,9)	kein Beleg			0,76 [0,60; 0,96] 0,019

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b><i>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der PT</i></b>								
<b><i>EKG (Verlängerung des QT-Intervalls) (DCO1)</i></b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,023</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,019</b></span>								
männlich	101	3 (3,0)	105	5 (4,8)	0,61 [0,12; 2,56] 0,503	0,62 [0,13; 2,48] 0,503	-1,8 [-7,6; 3,8] 0,503	0,55 [0,11; 2,26] 0,412
weiblich	178	25 (14,0)	172	6 (3,5)	4,52 [1,92; 12,44] <0,001	4,03 [1,82; 10,62] <0,001	10,6 [4,9; 16,7] <0,001	3,93 [1,72; 10,59] <0,001
<b><i>EKG (Verlängerung des QT-Intervalls) (90 DSU)</i></b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,034</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,028</b></span>								
männlich	101	3 (3,0)	105	5 (4,8)	0,61 [0,12; 2,56] 0,503	0,62 [0,13; 2,48] 0,503	-1,8 [-7,6; 3,8] 0,503	0,54 [0,11; 2,22] 0,396
weiblich	178	25 (14,0)	172	7 (4,1)	3,85 [1,70; 9,88] <0,001	3,45 [1,62; 8,46] <0,001	10,0 [4,2; 16,1] <0,001	3,34 [1,52; 8,38] 0,002
<b><i>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 (DCO1)</i></b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,014</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,012</b></span>								
männlich	101	27 (26,7)	105	53 (50,5)	0,36 [0,20; 0,64] <0,001	0,53 [0,36; 0,76] <0,001	-23,7 [-36,3; -10,6] <0,001	0,38 [0,24; 0,60] <0,001
weiblich	178	68 (38,2)	172	71 (41,3)	0,88 [0,57; 1,35] 0,556	0,93 [0,71; 1,20] 0,556	-3,1 [-13,3; 7,2] 0,556	0,79 [0,57; 1,10] 0,164
<b><i>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 (90 DSU)</i></b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,007</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,006</b></span>								
männlich	101	29 (28,7)	105	54 (51,4)	0,38 [0,21; 0,67] <0,001	0,56 [0,38; 0,79] <0,001	-22,7 [-35,4; -9,5] <0,001	0,40 [0,25; 0,62] <0,001
weiblich	178	74 (41,6)	172	71 (41,3)	1,01 [0,66; 1,55] 0,955	1,01 [0,78; 1,29] 0,955	0,3 [-10,0; 10,6] 0,955	0,86 [0,62; 1,19] 0,353

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> auf Ebene der SOC</b>								
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (DCO1)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,015</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,014</b>								
männlich	101	1 (1,0)	105	7 (6,7)	0,14 [0,01; 0,81] 0,025	0,15 [0,01; 0,81] 0,025	-5,7 [-11,7; -0,8] 0,025	0,12 [0,01; 0,67] 0,013
weiblich	178	15 (8,4)	172	10 (5,8)	1,49 [0,66; 3,52] 0,341	1,45 [0,68; 3,25] 0,341	2,6 [-2,8; 8,2] 0,341	1,26 [0,57; 2,89] 0,574
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (90 DSU)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,012</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,011</b>								
männlich	101	1 (1,0)	105	7 (6,7)	0,14 [0,01; 0,81] 0,025	0,15 [0,01; 0,81] 0,025	-5,7 [-11,7; -0,8] 0,025	0,12 [0,01; 0,66] 0,012
weiblich	178	16 (9,0)	172	10 (5,8)	1,60 [0,71; 3,75] 0,255	1,55 [0,73; 3,44] 0,255	3,2 [-2,4; 8,8] 0,255	1,32 [0,61; 3,02] 0,487
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>								
<b>Kardiale Effekte (QT) (DCO1)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,030</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,025</b>								
männlich	101	4 (4,0)	105	6 (5,7)	0,68 [0,17; 2,45] 0,557	0,69 [0,18; 2,36] 0,557	-1,8 [-8,1; 4,4] 0,557	0,61 [0,16; 2,15] 0,444
weiblich	178	25 (14,0)	172	7 (4,1)	3,85 [1,70; 9,88] <0,001	3,45 [1,62; 8,46] <0,001	10,0 [4,2; 16,1] <0,001	3,35 [1,53; 8,40] 0,002
<b>Kardiale Effekte (QT) (90 DSU)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,013</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,012</b>								
männlich	101	4 (4,0)	105	7 (6,7)	0,58 [0,15; 1,97] 0,385	0,59 [0,16; 1,91] 0,385	-2,7 [-9,3; 3,6] 0,385	0,50 [0,13; 1,65] 0,255
weiblich	178	28 (15,7)	172	8 (4,7)	3,83 [1,77; 9,23] <0,001	3,38 [1,67; 7,77] <0,001	11,1 [5,0; 17,5] <0,001	3,04 [1,44; 7,18] 0,003
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR &lt;1 oder RD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).</p>								

**Geschlecht**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals Geschlecht auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65 dargestellt. Es können für das Subgruppenmerkmal Geschlecht gleichgerichtete sowie nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigt sich keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über mehrere Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich um keinen relevanten Effekt handelt.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.2 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Alter beim Screening - RCT

Tabelle 4-66: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Alter beim Screening - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Mortalität** und **Morbidität** (Time to Event-Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>Alter beim Screening</b>								
<b>Morbidität</b>								
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b>						<b>Interaktionstest: p=0,039</b>		
<65 Jahre	153	60 (39,2)	NC [22,05; NC]	145	99 (68,3)	12,68 [11,53; 15,74]	0,40 [0,29; 0,55]	<0,001
≥65 Jahre	126	55 (43,7)	22,97 [16,53; NC]	132	76 (57,6)	14,26 [12,98; 19,88]	0,66 [0,46; 0,93]	0,018
<p>a: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell unter Berücksichtigung der Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.            Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.            Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set            Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).</p>								

Tabelle 4-67: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Alter beim Screening - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Alter beim Screening</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>EORTC QLQ-LC30</b>							
<b>Appetitverlust</b>							<b>Interaktionstest: p=0,026</b>
<65 Jahre	153	24,6 29,1	40 (26,1)	145	24,1 27,6	47 (32,4)	HR: 0,65 [0,42; 0,99] p=0,046
≥65 Jahre	126	20,4 27,6	56 (44,4)	132	27,2 32,2	50 (37,9)	HR: 1,24 [0,85; 1,83] p=0,264
<b>Verbesserungsrate</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Periphere Neuropathie</b>							<b>Interaktionstest: p=0,025<sup>c</sup></b>
<65 Jahre	139	8,2 17,0	17 (12,2)	130	11,3 21,4	17 (13,1)	OR: 0,93 [0,45; 1,91] p=0,835 RR: 0,94 [0,50; 1,77] p=0,835 RD: -0,8 [-9,0; 7,2] p=0,835
≥65 Jahre	109	4,6 13,2	3 (2,8)	122	8,7 18,6	15 (12,3)	OR: 0,20 [0,05; 0,63] p=0,005 RR: 0,22 [0,05; 0,66] p=0,005 RD: -9,5 [-16,6; -3,1] p=0,005

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Appetitverlust</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,046<sup>c</sup></b></span>							
<65 Jahre	145	24,6 29,1	54 (37,2)	133	24,1 27,6	45 (33,8)	OR: 1,16 [0,71; 1,90] p=0,553 RR: 1,10 [0,80; 1,52] p=0,553 RD: 3,4 [-7,9; 14,6] p=0,553
≥65 Jahre	113	20,4 27,6	21 (18,6)	124	27,2 32,2	37 (29,8)	OR:0,54 [0,29; 0,98] p=0,043 RR: 0,62 [0,38; 0,99] p=0,043 RD: -11,3 [-22,0; -0,4] p=0,043
<b>Schlaflosigkeit</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,005<sup>c</sup></b></span>							
<65 Jahre	145	30,3 30,2	66 (45,5)	133	32,1 27,6	55 (41,4)	OR: 1,18 [0,74; 1,91] p=0,484 RR: 1,10 [0,84; 1,45] p=0,484 RD: 4,2 [-7,5; 15,7] p=0,484
≥65 Jahre	113	19,5 23,5	24 (21,2)	124	28,2 29,2	48 (38,7)	OR: 0,43 [0,24; 0,75] p=0,003 RR: 0,55 [0,35; 0,82] p=0,003 RD: -17,5 [-28,7; -5,9] p=0,003
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Physische Funktion</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,030</b></span>							
<65 Jahre	153	78,4 22,0	41 (26,8)	145	77,1 21,7	44 (30,3)	HR: 0,80 [0,52; 1,22] p=0,292
≥65 Jahre	126	81,2 21,1	57 (45,2)	132	74,2 20,2	42 (31,8)	HR: 1,51 [1,02; 2,27] p=0,040

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Verbesserungsrate</b>							
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Soziale Funktion</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,014<sup>c</sup></b></span>							
<65 Jahre	145	76,2 27,2	73 (50,3)	133	75,9 26,3	56 (42,1)	OR: 1,39 [0,87; 2,24] p=0,168 RR: 1,20 [0,93; 1,56] p=0,168 RD: 8,2 [-3,5; 19,8] p=0,168
≥65 Jahre	113	86,1 19,7	24 (21,2)	124	78,8 26,0	41 (33,1)	OR: 0,55 [0,30; 0,97] p=0,040 RR: 0,64 [0,41; 0,98] p=0,040 RD: -11,8 [-22,9; -0,5] p=0,040
<p>a: Darstellung der Daten gemäß der Analysemethode:  Zeit bis zur Verschlechterung = Patienten mit Verschlechterung (%)  Verbesserungsrate = Patienten mit Verbesserung (%)  Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf = Veränderung MW (SE).</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell. OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>c: p-Wert zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>							

Tabelle 4-68: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Alter - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Alter beim Screening</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC</b>								
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,020</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,030</b>			
<65 Jahre	153	91 (59,5)	145	91 (62,8)	0,87 [0,55; 1,39] 0,561	0,95 [0,79; 1,14] 0,561	-3,3 [-14,3; 7,8] 0,561	0,82 [0,62; 1,10] 0,195
≥65 Jahre	126	94 (74,6)	132	77 (58,3)	2,10 [1,24; 3,59] 0,006	1,28 [1,08; 1,54] 0,006	16,3 [4,8; 27,4] 0,006	1,31 [0,97; 1,77] 0,078
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,019</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,025</b>			
<65 Jahre	153	92 (60,1)	145	92 (63,4)	0,87 [0,54; 1,39] 0,556	0,95 [0,79; 1,13] 0,556	-3,3 [-14,3; 7,7] 0,556	0,81 [0,61; 1,08] 0,157
≥65 Jahre	126	96 (76,2)	132	79 (59,8)	2,15 [1,26; 3,71] 0,005	1,27 [1,08; 1,52] 0,005	16,3 [5,0; 27,4] 0,005	1,30 [0,97; 1,76] 0,081
<b>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der PT</b>								
<b>Juckreiz (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,005</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,009</b>			
<65 Jahre	153	32 (20,9)	145	16 (11,0)	2,13 [1,13; 4,17] 0,019	1,90 [1,11; 3,40] 0,019	9,9 [1,6; 18,2] 0,019	1,73 [0,96; 3,24] 0,066
≥65 Jahre	126	16 (12,7)	132	27 (20,5)	0,57 [0,28; 1,10] 0,093	0,62 [0,34; 1,08] 0,093	-7,8 [-16,8; 1,3] 0,093	0,57 [0,30; 1,04] 0,066
<b>Juckreiz (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,005</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,010</b>			
<65 Jahre	153	32 (20,9)	145	16 (11,0)	2,13 [1,13; 4,17] 0,019	1,90 [1,11; 3,40] 0,019	9,9 [1,6; 18,2] 0,019	1,73 [0,96; 3,23] 0,068
≥65 Jahre	126	16 (12,7)	132	27 (20,5)	0,57 [0,28; 1,10] 0,093	0,62 [0,34; 1,08] 0,093	-7,8 [-16,8; 1,3] 0,093	0,57 [0,30; 1,04] 0,068

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>								
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,020</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,030</b>								
<65 Jahre	153	91 (59,5)	145	91 (62,8)	0,87 [0,55; 1,39] 0,561	0,95 [0,79; 1,14] 0,561	-3,3 [-14,3; 7,8] 0,561	0,82 [0,62; 1,10] 0,195
≥65 Jahre	126	94 (74,6)	132	77 (58,3)	2,10 [1,24; 3,59] 0,006	1,28 [1,08; 1,54] 0,006	16,3 [4,8; 27,4] 0,006	1,31 [0,97; 1,77] 0,078
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,019</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,025</b>								
<65 Jahre	153	92 (60,1)	145	92 (63,4)	0,87 [0,54; 1,39] 0,556	0,95 [0,79; 1,13] 0,556	-3,3 [-14,3; 7,7] 0,556	0,81 [0,61; 1,08] 0,157
≥65 Jahre	126	96 (76,2)	132	79 (59,8)	2,15 [1,26; 3,71] 0,005	1,27 [1,08; 1,52] 0,005	16,3 [5,0; 27,4] 0,005	1,30 [0,97; 1,76] 0,081
<b>Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt (DCO1)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,032</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,049</b>								
<65 Jahre	153	71 (46,4)	145	42 (29,0)	2,12 [1,32; 3,45] 0,002	1,60 [1,19; 2,20] 0,002	17,4 [6,5; 28,1] 0,002	1,58 [1,08; 2,33] 0,018
≥65 Jahre	126	44 (34,9)	132	47 (35,6)	0,97 [0,58; 1,62] 0,908	0,98 [0,70; 1,37] 0,908	-0,7 [-12,3; 11,0] 0,908	0,90 [0,59; 1,36] 0,614
<b>Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt (90 DSU)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,040</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,059</b>								
<65 Jahre	153	71 (46,4)	145	43 (29,7)	2,05 [1,28; 3,33] 0,003	1,56 [1,16; 2,14] 0,003	16,8 [5,8; 27,4] 0,003	kein Beleg
≥65 Jahre	126	44 (34,9)	132	47 (35,6)	0,97 [0,58; 1,62] 0,908	0,98 [0,70; 1,37] 0,908	-0,7 [-12,3; 11,0] 0,908	kein Beleg
a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR <1 oder RD <0: Vorteil für Osimertinib.								
b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.								
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set								
Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).								

**Alter bei Screening**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals Alter bei Screening auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-66, Tabelle 4-67 und Tabelle 4-68 dargestellt. Es können für das Subgruppenmerkmal Geschlecht gleichgerichtete sowie nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigt sich keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über mehrere Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal Alter ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich um keinen relevanten Effekt handelt.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Alter bei Screening ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.3 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Raucherstatus - RCT

Tabelle 4-69: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Raucherstatus - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Raucherstatus</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Schmerzen im Arm oder in der Schulter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,007</b></span>							
ja	86/ 97	14,7 19,5	-6,02 (1,48)	96/ 102	16,3 24,2	-0,23 (1,41)	MWD: -5,79 [-9,80; -1,78] p=0,005 Hedges' g: -0,42 [-0,71; -0,12] p=0,005
nein	162/ 182	19,1 26,5	-2,99 (1,08)	156/ 175	20,7 27,4	-4,19 (1,12)	MWD: 1,19 [-1,86; 4,25] p=0,442 Hedges' g: 0,09 [-0,13; 0,31] p=0,443
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Schmerzen im Arm oder in der Schulter</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,040</b></span>							
ja	97	14,7 19,5	38 (39,2)	102	16,3 24,2	52 (51,0)	HR: 0,75 [0,49; 1,13] p=0,166
nein	182	19,1 26,5	81 (44,5)	175	20,7 27,4	61 (34,9)	HR: 1,30 [0,93; 1,82] p=0,121

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Patienten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Patienten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Verbesserungsrate</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Husten</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,024<sup>c</sup></b></span>							
ja	86	32,6 26,1	40 (46,5)	96	28,8 25,9	31 (32,3)	OR: 1,82 [1,00; 3,35] p=0,049 RR: 1,44 [1,00; 2,11] p=0,049 RD: 14,2 [0,0; 28,1] p=0,049
nein	162	32,9 27,8	74 (45,7)	156	36,3 30,1	81 (51,9)	OR: 0,78 [0,50; 1,21] p=0,265 RR: 0,88 [0,70; 1,10] p=0,265 RD: -6,2 [-17,1; 4,7] p=0,265
<p>a: Darstellung der Daten gemäß der Analysemethode:  Zeit bis zur Verschlechterung = Patienten mit Verschlechterung (%)  Verbesserungsrate = Patienten mit Verbesserung (%)  Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf = Veränderung MW (SE).</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell. OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib. Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. MWD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>c: p-Wert zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>							

Tabelle 4-70: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Raucherstatus - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Raucherstatus</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC</b>								
<b>Untersuchungen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,057</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,057</b>			
ja	kein Beleg							
nein	kein Beleg							
<b>Untersuchungen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,038</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,041</b>			
ja	97	33 (34,0)	102	53 (52,0)	0,48 [0,27; 0,84] 0,010	0,65 [0,46; 0,91] 0,010	-17,9 [-31,2; -4,2] 0,010	0,52 [0,33; 0,80] 0,003
nein	182	83 (45,6)	175	80 (45,7)	1,00 [0,66; 1,51] 0,983	1,00 [0,79; 1,25] 0,983	-0,1 [-10,4; 10,2] 0,983	0,90 [0,66; 1,23] 0,522
<b>Gefäßerkrankungen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,038</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,035</b>			
ja	97	10 (10,3)	102	13 (12,7)	0,79 [0,32; 1,88] 0,591	0,81 [0,36; 1,75] 0,591	-2,4 [-11,5; 6,6] 0,591	0,71 [0,30; 1,61] 0,411
nein	182	25 (13,7)	175	10 (5,7)	2,63 [1,26; 5,90] 0,010	2,40 [1,23; 5,11] 0,010	8,0 [2,0; 14,3] 0,010	2,27 [1,12; 4,97] 0,022
<b>Gefäßerkrankungen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,054</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,034</b>			
ja	97	11 (11,3)	102	13 (12,7)	kein Beleg			0,70 [0,30; 1,59] 0,393
nein	182	27 (14,8)	175	11 (6,3)	kein Beleg			2,21 [1,13; 4,66] 0,021

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von <math>\geq 10\%</math> auf Ebene der PT</b>								
<b>Trockene Haut (DCOI)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,010</b>								
<b>Interaktionstest (HR): p=0,014</b>								
ja	97	35 (36,1)	102	24 (23,5)	1,83 [0,99; 3,43] 0,052	1,53 [1,00; 2,42] 0,052	12,6 [-0,1; 25,1] 0,052	1,52 [0,91; 2,58] 0,112
nein	182	53 (29,1)	175	66 (37,7)	0,68 [0,43; 1,05] 0,085	0,77 [0,57; 1,04] 0,085	-8,6 [-18,3; 1,2] 0,085	0,69 [0,48; 0,99] 0,044
<b>Trockene Haut (90 DSU)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,010</b>								
<b>Interaktionstest (HR): p=0,014</b>								
ja	97	35 (36,1)	102	24 (23,5)	1,83 [0,99; 3,43] 0,052	1,53 [1,00; 2,42] 0,052	12,6 [-0,1; 25,1] 0,052	1,52 [0,91; 2,58] 0,111
nein	182	53 (29,1)	175	66 (37,7)	0,68 [0,43; 1,05] 0,085	0,77 [0,57; 1,04] 0,085	-8,6 [-18,3; 1,2] 0,085	0,69 [0,48; 0,99] 0,045
<b>Paronychie (DCOI)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,029</b>								
<b>Interaktionstest (HR): p=0,041</b>								
ja	97	38 (39,2)	102	28 (27,5)	1,70 [0,94; 3,11] 0,079	1,43 [0,96; 2,16] 0,079	11,7 [-1,3; 24,6] 0,079	1,33 [0,82; 2,19] 0,248
nein	182	43 (23,6)	175	52 (29,7)	0,73 [0,46; 1,17] 0,193	0,80 [0,56; 1,12] 0,193	-6,1 [-15,2; 3,1] 0,193	0,69 [0,46; 1,03] 0,071
<b>Paronychie (90 DSU)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,024</b>								
<b>Interaktionstest (HR): p=0,036</b>								
ja	97	38 (39,2)	102	28 (27,5)	1,70 [0,94; 3,11] 0,079	1,43 [0,96; 2,16] 0,079	11,7 [-1,3; 24,6] 0,079	1,32 [0,81; 2,17] 0,266
nein	182	44 (24,2)	175	54 (30,9)	0,71 [0,45; 1,14] 0,157	0,78 [0,55; 1,10] 0,157	-6,7 [-15,9; 2,6] 0,157	0,67 [0,45; 1,00] 0,053
<b>Übelkeit (DCOI)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,025</b>								
<b>Interaktionstest (HR): p=0,042</b>								
ja	97	17 (17,5)	102	13 (12,7)	1,45 [0,67; 3,24] 0,346	1,38 [0,71; 2,74] 0,346	4,8 [-5,2; 14,9] 0,346	1,19 [0,58; 2,50] 0,635
nein	182	22 (12,1)	175	39 (22,3)	0,48 [0,27; 0,84] 0,010	0,54 [0,33; 0,87] 0,010	-10,2 [-18,1; -2,4] 0,010	0,48 [0,28; 0,80] 0,005

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Übelkeit (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,037</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,063</b>			
ja	97	18 (18,6)	102	13 (12,7)	1,56 [0,72; 3,45] 0,258	1,46 [0,76; 2,88] 0,258	5,8 [-4,3; 16,1] 0,258	kein Beleg
nein	182	27 (14,8)	175	41 (23,4)	0,57 [0,33; 0,97] 0,038	0,63 [0,40; 0,98] 0,038	-8,6 [-16,8; -0,5] 0,038	kein Beleg
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,049</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,056</b>			
ja	97	19 (19,6)	102	34 (33,3)	0,49 [0,25; 0,92] 0,027	0,59 [0,35; 0,94] 0,027	-13,7 [-25,7; -1,5] 0,027	kein Beleg
nein	182	41 (22,5)	175	36 (20,6)	1,12 [0,68; 1,87] 0,653	1,10 [0,74; 1,64] 0,653	2,0 [-6,6; 10,5] 0,653	kein Beleg
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,044</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,049</b>			
ja	97	20 (20,6)	102	35 (34,3)	0,50 [0,26; 0,93] 0,030	0,60 [0,37; 0,95] 0,030	-13,7 [-25,8; -1,3] 0,030	0,48 [0,27; 0,82] 0,007
nein	182	43 (23,6)	175	37 (21,1)	1,15 [0,70; 1,91] 0,574	1,12 [0,76; 1,66] 0,574	2,5 [-6,2; 11,1] 0,574	0,96 [0,62; 1,50] 0,864
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,054</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,086</b>			
ja	kein Beleg							
nein	kein Beleg							
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,028</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,056</b>			
ja	97	32 (33,0)	102	55 (53,9)	0,42 [0,23; 0,74] 0,003	0,61 [0,43; 0,85] 0,003	-20,9 [-34,1; -7,3] 0,003	kein Beleg
nein	182	71 (39,0)	175	70 (40,0)	0,96 [0,63; 1,47] 0,848	0,98 [0,75; 1,26] 0,848	-1,0 [-11,1; 9,1] 0,848	kein Beleg

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>								
<b>Nageleffekte (DCO1)</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,049</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,064</b></span>								
ja	97	43 (44,3)	102	32 (31,4)	1,74 [0,98; 3,13] 0,059	1,41 [0,99; 2,06] 0,059	13,0 [-0,5; 26,1] 0,059	kein Beleg
nein	182	54 (29,7)	175	59 (33,7)	0,83 [0,53; 1,30] 0,412	0,88 [0,65; 1,19] 0,412	-4,0 [-13,7; 5,6] 0,412	kein Beleg
<b>Nageleffekte (90 DSU)</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,037</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,054</b></span>								
ja	97	44 (45,4)	102	32 (31,4)	1,82 [1,02; 3,26] 0,042	1,45 [1,01; 2,10] 0,042	14,0 [0,5; 27,2] 0,042	kein Beleg
nein	182	56 (30,8)	175	61 (34,9)	0,83 [0,53; 1,29] 0,411	0,88 [0,65; 1,19] 0,411	-4,1 [-13,8; 5,6] 0,411	kein Beleg
<b>Übelkeit (DCO1)</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,025</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,042</b></span>								
ja	97	17 (17,5)	102	13 (12,7)	1,45 [0,67; 3,24] 0,346	1,38 [0,71; 2,74] 0,346	4,8 [-5,2; 14,9] 0,346	1,19 [0,58; 2,50] 0,635
nein	182	22 (12,1)	175	39 (22,3)	0,48 [0,27; 0,84] 0,010	0,54 [0,33; 0,87] 0,010	-10,2 [-18,1; -2,4] 0,010	0,48 [0,28; 0,80] 0,005
<b>Übelkeit (90 DSU)</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,037</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,063</b></span>								
ja	97	18 (18,6)	102	13 (12,7)	1,56 [0,72; 3,45] 0,258	1,46 [0,76; 2,88] 0,258	5,8 [-4,3; 16,1] 0,258	kein Beleg
nein	182	27 (14,8)	175	41 (23,4)	0,57 [0,33; 0,97] 0,038	0,63 [0,40; 0,98] 0,038	-8,6 [-16,8; -0,5] 0,038	kein Beleg
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR &lt;1 oder RD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).</p>								

**Raucherstatus**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals Raucherstatus auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70 dargestellt. Es können für das Subgruppenmerkmal Raucherstatus nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigt sich keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über mehrere Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal Raucherstatus ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich um keinen relevanten Effekt handelt.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Raucherstatus ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.4 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Ethnie - RCT

Tabelle 4-71: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Ethnie - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Mortalität** und **Morbidität** (Time to Event-Auswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm	
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>Ethnie</b>								
<b>Progressionsfreies Überleben</b>						<b>Interaktionstest: p=0,032</b>		
asiatisch	174	91 (52,3)	16,43 [13,77; 20,73]	173	125 (72,3)	11,01 [9,53; 12,65]	0,55 [0,42; 0,72]	<0,001
nicht-asiatisch	105	45 (42,9)	24,31 [16,26; NC]	104	81 (77,9)	9,66 [8,25; 11,10]	0,34 [0,23; 0,48]	<0,001
<p>a: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell unter Berücksichtigung der Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).</p>								

Tabelle 4-72: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Ethnie - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Patienten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Patienten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Ethnie</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Alopezie</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,004</b></span>							
asiatisch	164/ 174	4,7 13,8	4,26 (0,94)	165/ 173	7,5 17,8	7,14 (0,95)	MWD: -2,88 [-5,50; -0,26] p=0,032 Hedges' g: -0,24 [-0,45; -0,02] p=0,032
nicht- asiatisch	84/ 105	6,0 17,3	2,65 (1,32)	87/ 104	4,2 13,3	12,21 (1,31)	MWD: -9,56 [-13,22; -5,89] p<0,001 Hedges' g: -0,78 [-1,09; -0,47] p<0,001
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Dyspnoe</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p&lt;0,001</b></span>							
asiatisch	174	23,0 23,5	96 (55,2)	173	25,4 21,9	100 (57,8)	HR: 0,82 [0,62; 1,09] p=0,171
nicht- asiatisch	105	21,6 22,3	62 (59,0)	104	24,4 24,6	43 (41,3)	HR: 1,91 [1,30; 2,83] p=0,001
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Fatigue</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,008</b></span>							
asiatisch	174	29,3 23,8	87 (50,0)	173	32,3 25,4	97 (56,1)	HR: 0,83 [0,62; 1,10] p=0,193
nicht- asiatisch	105	37,6 26,1	52 (49,5)	104	42,3 26,7	38 (36,5)	HR: 1,63 [1,08; 2,50] p=0,021

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Verbesserungsrate</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Periphere Neuropathie</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,035<sup>c</sup></b></span>							
asiatisch	164	8,1 17,0	18 (11,0)	165	9,5 19,1	21 (12,7)	OR: 0,85 [0,43; 1,65] p=0,623 RR: 0,86 [0,47; 1,56] p=0,623 RD: -1,8 [-8,8; 5,3] p=0,623
nicht- asiatisch	84	3,6 11,6	2 (2,4)	87	11,1 22,0	11 (12,6)	OR: 0,17 [0,03; 0,65] p=0,008 RR: 0,19 [0,03; 0,67] p=0,008 RD: -10,3 [-18,7; -2,8] p=0,008
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Verstopfung</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,022<sup>c</sup></b></span>							
asiatisch	167	15,0 23,6	36 (21,6)	168	15,5 24,7	30 (17,9)	OR: 1,26 [0,74; 2,18] p=0,394 RR: 1,21 [0,78; 1,88] p=0,394 RD: 3,7 [-4,8; 12,2] p=0,394
nicht- asiatisch	91	10,3 21,5	14 (15,4)	89	17,6 26,2	26 (29,2)	OR: 0,44 [0,21; 0,90] p=0,025 RR: 0,53 [0,28; 0,92] p=0,025 RD: -13,8 [-25,9; -1,8] p=0,025
<p>a: Darstellung der Daten gemäß der Analysemethode:  Zeit bis zur Verschlechterung = Patienten mit Verschlechterung (%)  Verbesserungsrate = Patienten mit Verbesserung (%)  Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf = Veränderung MW (SE).</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell. OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib. Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. MWD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>c: p-Wert zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>							

Tabelle 4-73: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Ethnie - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontroll- arm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Ethnie</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC</b>								
<b>Herzerkrankungen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,016</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,013</b>			
asiatisch	174	16 (9,2)	173	6 (3,5)	2,82 [1,13; 8,02] 0,026	2,65 [1,12; 7,24] 0,026	5,7 [0,7; 11,1] 0,026	2,33 [0,96; 6,48] 0,063
nicht- asiatisch	105	8 (7,6)	104	13 (12,5)	0,58 [0,22; 1,43] 0,239	0,61 [0,25; 1,38] 0,239	-4,9 [-13,3; 3,3] 0,239	0,48 [0,19; 1,15] 0,100
<b>Herzerkrankungen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,049</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,027</b>			
asiatisch	174	17 (9,8)	173	8 (4,6)	2,23 [0,96; 5,61] 0,061	2,11 [0,97; 5,06] 0,061	5,1 [-0,2; 10,8] 0,061	1,79 [0,79; 4,39] 0,164
nicht- asiatisch	105	9 (8,6)	104	13 (12,5)	0,66 [0,26; 1,59] 0,354	0,69 [0,29; 1,52] 0,354	-3,9 [-12,5; 4,5] 0,354	0,47 [0,19; 1,12] 0,087
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>								
<b>Abdominale Schmerzen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,006</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,005</b>			
asiatisch	174	11 (6,3)	173	3 (1,7)	3,82 [1,17; 17,13] 0,025	3,65 [1,16; 15,91] 0,025	4,6 [0,6; 9,1] 0,025	3,20 [1,00; 14,14] 0,051
nicht- asiatisch	105	12 (11,4)	104	20 (19,2)	0,54 [0,24; 1,16] 0,116	0,59 [0,30; 1,13] 0,116	-7,8 [-17,7; 1,9] 0,116	0,47 [0,22; 0,94] 0,034
<b>Abdominale Schmerzen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,003</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,002</b>			
asiatisch	174	12 (6,9)	173	3 (1,7)	4,20 [1,31; 18,66] 0,015	3,98 [1,29; 17,23] 0,015	5,2 [1,1; 9,9] 0,015	3,43 [1,09; 15,08] 0,034
nicht- asiatisch	105	12 (11,4)	104	21 (20,2)	0,51 [0,23; 1,08] 0,081	0,57 [0,28; 1,07] 0,081	-8,8 [-18,8; 1,1] 0,081	0,43 [0,21; 0,87] 0,019

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontroll- arm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR <1 oder RD <0: Vorteil für Osimertinib. b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).								

### Ethnie

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals Ethnie auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-71, Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73 dargestellt. Es können für das Subgruppenmerkmal Ethnie gleichgerichtete sowie nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigt sich keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über mehrere Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal Ethnie ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich um keinen relevanten Effekt handelt.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Ethnie ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.5 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss - RCT

Tabelle 4-74: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Morbidität** (Häufigkeitsauswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert
<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Objektive Ansprechrate</b>				<b>Interaktionstest: p=0,027<sup>b</sup></b>			
ja	53	40 (75,5)	63	54 (85,7)	0,51 [0,19; 1,30] 0,161	0,88 [0,72; 1,05] 0,161	-10,2 [-25,0; 4,1] 0,161
nein	226	183 (81,0)	214	156 (72,9)	1,58 [1,01; 2,49] 0,044	1,11 [1,00; 1,24] 0,044	8,1 [0,2; 15,9] 0,044
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell separat für jede Subgruppe unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR &gt;1 oder RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>b: p-Wert zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).</p>							

Tabelle 4-75: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Verbesserungsrate</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Schmerzen in der Brust</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,029<sup>c</sup></b></span>							
ja	50	23,3 27,1	19 (38,0)	58	15,5 22,7	11 (19,0)	OR: 2,62 [1,11; 6,42] p=0,027 RR: 2,00 [1,08; 3,97] p=0,027 RD: 19,0 [2,1; 35,7] p=0,027
nein	198	18,5 24,8	60 (30,3)	194	22,3 26,4	63 (32,5)	OR: 0,90 [0,59; 1,39] p=0,643 RR: 0,93 [0,69; 1,25] p=0,643 RD: -2,2 [-11,3; 7,0] p=0,643
<p>a: Darstellung der Daten gemäß der Analysemethode: Zeit bis zur Verschlechterung = Patienten mit Verschlechterung (%) Verbesserungsrate = Patienten mit Verbesserung (%) Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf = Veränderung MW (SE).</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell. OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>c: p-Wert zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).</p>							

Tabelle 4-76: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>ZNS-Metastasen bei Einschluss</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von <math>\geq 10\%</math> auf Ebene der PT</i>								
<i>Infektion der oberen Atemwege (DCO1)</i> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,031</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,034</b></span>								
ja	53	7 (13,2)	63	1 (1,6)	9,43 [1,60; 179,52] 0,010	8,32 [1,55; 153,01] 0,010	11,6 [2,8; 22,7] 0,010	7,40 [1,31; 138,37] 0,020
nein	226	21 (9,3)	214	17 (7,9)	1,19 [0,61; 2,34] 0,614	1,17 [0,64; 2,19] 0,614	1,3 [-4,0; 6,7] 0,614	1,00 [0,53; 1,93] 0,990
<i>Infektion der oberen Atemwege (90 DSU)</i> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,041</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,042</b></span>								
ja	53	7 (13,2)	63	1 (1,6)	9,43 [1,60; 179,52] 0,010	8,32 [1,55; 153,01] 0,010	11,6 [2,8; 22,7] 0,010	7,26 [1,29; 135,88] 0,022
nein	226	23 (10,2)	214	17 (7,9)	1,31 [0,68; 2,57] 0,414	1,28 [0,71; 2,37] 0,414	2,2 [-3,2; 7,7] 0,414	1,07 [0,57; 2,04] 0,828
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>								
<i>Abdominale Schmerzen (DCO1)</i> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest (RR): p=0,048</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,046</b></span>								
ja	53	2 (3,8)	63	8 (12,7)	0,27 [0,04; 1,14] 0,076	0,30 [0,05; 1,12] 0,076	-8,9 [-19,4; 1,0] 0,076	0,24 [0,04; 0,94] 0,040
nein	226	21 (9,3)	214	15 (7,0)	1,36 [0,69; 2,76] 0,381	1,33 [0,71; 2,55] 0,381	2,3 [-2,9; 7,5] 0,381	1,13 [0,59; 2,24] 0,711

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Abdominale Schmerzen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,024</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,023</b>			
ja	53	2 (3,8)	63	9 (14,3)	0,24 [0,03; 0,97] 0,044	0,26 [0,04; 0,97] 0,044	-10,5 [-21,3; -0,3] 0,044	0,21 [0,03; 0,80] 0,020
nein	226	22 (9,7)	214	15 (7,0)	1,43 [0,73; 2,89] 0,302	1,39 [0,75; 2,66] 0,302	2,7 [-2,5; 8,0] 0,302	1,17 [0,61; 2,30] 0,645
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR &lt;1 oder RD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85).</p>								

### ZNS-Metastasen bei Einschluss

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals ZNS-Metastasen bei Einschluss auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-74, Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76 dargestellt. Es können für das Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss gleichgerichtete sowie nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigt sich keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über mehrere Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich um keinen relevanten Effekt handelt.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.6 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation bei Einschluss - RCT

Tabelle 4-77: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>EGFR-Mutation</b>							
<b>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>							
<b>Verbesserungsrate</b>							
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Kognitive Funktion</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,025<sup>c</sup></b></span>							
Exon 19 Deletion	165	87,2 18,7	43 (26,1)	159	83,3 19,6	49 (30,8)	OR: 0,79 [0,49; 1,28] p=0,342 RR: 0,85 [0,59; 1,20] p=0,342 RD: -4,8 [-14,6; 5,1] p=0,342
Exon 21 (L858R) Substitutions- mutation	93	85,3 17,7	29 (31,2)	98	86,6 19,2	18 (18,4)	OR: 2,01 [1,03; 4,01] p=0,039 RR: 1,70 [1,03; 2,91] p=0,039 RD: 12,8 [0,6; 24,9] p=0,039
<p>a: Darstellung der Daten gemäß der Analysemethode:  Zeit bis zur Verschlechterung = Patienten mit Verschlechterung (%)  Verbesserungsrate = Patienten mit Verbesserung (%)  Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf = Veränderung MW (SE).</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell. OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>c: p-Wert zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>							

Tabelle 4-78: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>EGFR-Mutation</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC</b>								
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p&lt;0,001</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,004</b>			
Exon 19 Deletion	175	111 (63,4)	174	120 (69,0)	0,78 [0,50; 1,22] 0,274	0,92 [0,79; 1,07] 0,274	-5,5 [-15,4; 4,4] 0,274	0,81 [0,63; 1,05] 0,117
Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation	104	74 (71,2)	103	48 (46,6)	2,83 [1,60; 5,06] <0,001	1,53 [1,21; 1,97] <0,001	24,6 [11,3; 37,2] <0,001	1,56 [1,09; 2,26] 0,014
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p&lt;0,001</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,007</b>			
Exon 19 Deletion	175	114 (65,1)	174	122 (70,1)	0,80 [0,51; 1,25] 0,321	0,93 [0,80; 1,07] 0,321	-5,0 [-14,7; 4,8] 0,321	0,82 [0,63; 1,06] 0,127
Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation	104	74 (71,2)	103	49 (47,6)	2,72 [1,54; 4,87] <0,001	1,50 [1,19; 1,92] <0,001	23,6 [10,4; 36,3] <0,001	1,50 [1,05; 2,16] 0,026
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,025</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,021</b>			
Exon 19 Deletion	175	11 (6,3)	174	2 (1,1)	5,77 [1,52; 37,64] 0,008	5,47 [1,50; 35,00] 0,008	5,1 [1,4; 9,6] 0,008	4,99 [1,34; 32,27] 0,014
Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation	104	2 (1,9)	103	4 (3,9)	0,49 [0,07; 2,54] 0,396	0,50 [0,07; 2,48] 0,396	-2,0 [-7,3; 2,9] 0,396	0,41 [0,06; 2,10] 0,286
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,040</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,033</b>			
Exon 19 Deletion	175	12 (6,9)	174	3 (1,7)	4,20 [1,30; 18,66] 0,015	3,98 [1,29; 17,23] 0,015	5,1 [1,1; 9,8] 0,015	3,52 [1,12; 15,47] 0,030
Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation	104	2 (1,9)	103	4 (3,9)	0,49 [0,07; 2,54] 0,396	0,50 [0,07; 2,48] 0,396	-2,0 [-7,3; 2,9] 0,396	0,39 [0,05; 2,02] 0,265

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von <math>\geq 10\%</math> auf Ebene der PT</b>								
<b>Paronychie (DCO1)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p&lt;0,001</b> <b>Interaktionstest (HR): p&lt;0,001</b>								
Exon 19 Deletion	175	45 (25,7)	174	63 (36,2)	0,61 [0,38; 0,96] 0,034	0,71 [0,51; 0,97] 0,034	-10,5 [-20,1; -0,8] 0,034	0,61 [0,41; 0,89] 0,011
Exon 21 (L858R) Substitutions- mutation	104	36 (34,6)	103	17 (16,5)	2,68 [1,40; 5,27] 0,003	2,10 [1,29; 3,60] 0,003	18,1 [6,4; 29,6] 0,003	2,00 [1,14; 3,65] 0,015
<b>Paronychie (90 DSU)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p&lt;0,001</b> <b>Interaktionstest (HR): p&lt;0,001</b>								
Exon 19 Deletion	175	46 (26,3)	174	64 (36,8)	0,61 [0,39; 0,97] 0,035	0,71 [0,52; 0,98] 0,035	-10,5 [-20,1; -0,8] 0,035	0,61 [0,41; 0,89] 0,009
Exon 21 (L858R) Substitutions- mutation	104	36 (34,6)	103	18 (17,5)	2,50 [1,32; 4,87] 0,005	1,98 [1,23; 3,35] 0,005	17,1 [5,3; 28,8] 0,005	1,88 [1,08; 3,38] 0,025
<b>Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC</b>								
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (DCO1)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,123</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,110</b>								
Exon 19 Deletion	kein Beleg							
Exon 21 (L858R) Substitutions- mutation	kein Beleg							
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (90 DSU)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,031</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,027</b>								
Exon 19 Deletion	175	10 (5,7)	174	2 (1,1)	5,21 [1,35; 34,24] 0,015	4,97 [1,33; 32,04] 0,015	4,6 [0,9; 8,9] 0,015	4,47 [1,18; 29,15] 0,026
Exon 21 (L858R) Substitutions- mutation	104	3 (2,9)	103	5 (4,9)	0,58 [0,12; 2,44] 0,460	0,59 [0,12; 2,36] 0,460	-2,0 [-7,8; 3,5] 0,460	0,49 [0,10; 2,02] 0,327

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>								
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (DCO1)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p&lt;0,001</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,004</b>								
Exon 19 Deletion	175	111 (63,4)	174	120 (69,0)	0,78 [0,50; 1,22] 0,274	0,92 [0,79; 1,07] 0,274	-5,5 [-15,4; 4,4] 0,274	0,81 [0,63; 1,05] 0,117
Exon 21 (L858R) Substitutions- mutation	104	74 (71,2)	103	48 (46,6)	2,83 [1,60; 5,06] <0,001	1,53 [1,21; 1,97] <0,001	24,6 [11,3; 37,2] <0,001	1,56 [1,09; 2,26] 0,014
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (90 DSU)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p&lt;0,001</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,007</b>								
Exon 19 Deletion	175	114 (65,1)	174	122 (70,1)	0,80 [0,51; 1,25] 0,321	0,93 [0,80; 1,07] 0,321	-5,0 [-14,7; 4,8] 0,321	0,82 [0,63; 1,06] 0,127
Exon 21 (L858R) Substitutions- mutation	104	74 (71,2)	103	49 (47,6)	2,72 [1,54; 4,87] <0,001	1,50 [1,19; 1,92] <0,001	23,6 [10,4; 36,3] <0,001	1,50 [1,05; 2,16] 0,026
<b>Nageleffekte (DCO1)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,004</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,006</b>								
Exon 19 Deletion	175	59 (33,7)	174	70 (40,2)	0,76 [0,49; 1,17] 0,207	0,84 [0,63; 1,10] 0,207	-6,5 [-16,6; 3,6] 0,207	0,70 [0,50; 1,00] 0,048
Exon 21 (L858R) Substitutions- mutation	104	38 (36,5)	103	21 (20,4)	2,25 [1,21; 4,25] 0,010	1,79 [1,15; 2,90] 0,010	16,2 [4,0; 28,1] 0,010	1,69 [1,00; 2,92] 0,050
<b>Nageleffekte (90 DSU)</b>								
<b>Interaktionstest (RR): p=0,006</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,009</b>								
Exon 19 Deletion	175	61 (34,9)	174	71 (40,8)	0,78 [0,50; 1,20] 0,252	0,85 [0,65; 1,12] 0,252	-5,9 [-16,0; 4,2] 0,252	0,71 [0,51; 1,01] 0,054
Exon 21 (L858R) Substitutions- mutation	104	39 (37,5)	103	22 (21,4)	2,21 [1,20; 4,14] 0,010	1,76 [1,14; 2,80] 0,010	16,1 [3,8; 28,2] 0,010	1,63 [0,98; 2,79] 0,062
a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR <1 oder RD <0: Vorteil für Osimertinib.								
b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR <1: Vorteil für Osimertinib.								
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set								
Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).								

**EGFR-Mutation bei Einschluss**

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals EGFR-Mutation bei Einschluss auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-77 und Tabelle 4-78 dargestellt. Es können für das Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation lediglich nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigt sich keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über mehrere Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation bei Einschluss ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich um keinen relevanten Effekt handelt.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation bei Einschluss ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.7 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal WHO PS bei Einschluss - RCT

Tabelle 4-79: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal WHO PS - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Morbidität** (Häufigkeitsauswertungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> , p-Wert
<b>WHO PS bei Einschluss</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Objektive Ansprechrate</b>				<b>Interaktionstest: p=0,007<sup>b</sup></b>			
0	112	86 (76,8)	116	97 (83,6)	0,65 [0,33; 1,25], 0,194	0,92 [0,80; 1,04], 0,194	-6,8 [-17,2; 3,5], 0,194
1	167	137 (82,0)	160	112 (70,0)	1,96 [1,17; 3,32], 0,010	1,17 [1,04; 1,33], 0,010	12,0 [2,8; 21,2], 0,010
<b>Krankheitskontrollrate</b>				<b>Interaktionstest: p=0,004<sup>b</sup></b>			
0	112	109 (97,3)	116	114 (98,3)	0,64 [0,08; 3,92], 0,622	0,99 [0,94; 1,03], 0,622	-1,0 [-5,5; 3,2], 0,622
1	167	162 (97,0)	160	141 (88,1)	4,37 [1,71; 13,44], 0,002	1,10 [1,04; 1,18], 0,002	8,9 [3,4; 14,9], 0,002
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell separat für jede Subgruppe unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR &gt;1 oder RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>b: p-Wert zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR.</p> <p>Für einen Patienten im Kontrollarm fehlte der WHO PS-Wert zur Baseline. Der Patient wurde von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (81).</p>							

Tabelle 4-80: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal WHO PS - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>WHO PS</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Dyspnoe</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,028</b></span>							
0	112	14,2 17,7	68 (60,7)	116	16,8 18,2	56 (48,3)	HR: 1,49 [1,05; 2,12] p=0,027
1	167	27,7 24,5	90 (53,9)	160	31,3 24,0	86 (53,8)	HR: 0,89 [0,66; 1,19] p=0,432
<b>Husten</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,032</b></span>							
0	112	27,4 26,0	34 (30,4)	116	26,8 26,9	54 (46,6)	HR: 0,61 [0,39; 0,93] p=0,021
1	167	36,2 27,4	65 (38,9)	160	38,2 29,2	55 (34,4)	HR: 1,11 [0,78; 1,60] p=0,553
<b>Verbesserungsrate</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Dyspnoe</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,031<sup>c</sup></b></span>							
0	96	14,2 17,7	23 (24,0)	107	16,8 18,2	42 (39,3)	OR: 0,49 [0,26; 0,89] p=0,019 RR: 0,61 [0,39; 0,92] p=0,019 RD: -15,3 [-27,7; -2,5] p=0,019
1	152	27,7 24,5	76 (50,0)	144	31,3 24,0	70 (48,6)	OR: 1,06 [0,67; 1,67] p=0,811 RR: 1,03 [0,82; 1,30] p=0,811 RD: 1,4 [-10,0; 12,7] p=0,811

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Schmerzen in der Brust</b>							<b>Interaktionstest: p=0,047<sup>c</sup></b>
0	96	14,6 21,5	24 (25,0)	107	17,8 23,0	35 (32,7)	OR: 0,69 [0,37; 1,26] p=0,226 RR: 0,76 [0,48; 1,18] p=0,226 RD: -7,7 [-20,0; 4,8] p=0,226
1	152	22,6 27,0	55 (36,2)	144	23,1 27,4	39 (27,1)	OR: 1,53 [0,93; 2,51] p=0,092 RR: 1,34 [0,95; 1,90] p=0,092 RD: 9,1 [-1,5; 19,6] p=0,092
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Appetitverlust</b>							<b>Interaktionstest: p=0,014<sup>c</sup></b>
0	105	14,6 24,9	17 (16,2)	108	19,4 26,6	32 (29,6)	OR: 0,46 [0,23, 0,88] p=0,019 RR: 0,55 [0,31, 0,91] p=0,019 RD: -13,4 [-24,5, -2,2] p=0,019
1	153	28,3 29,6	58 (37,9)	148	30,0 31,5	49 (33,1)	OR: 1,23 [0,77, 1,98] p=0,384 RR: 1,14 [0,84, 1,56] p=0,384 RD: 4,8 [-6,0, 15,5] p=0,384
<p>a: Darstellung der Daten gemäß der Analysemethode: Zeit bis zur Verschlechterung = Patienten mit Verschlechterung (%) Verbesserungsrate = Patienten mit Verbesserung (%) Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf = Veränderung MW (SE).</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell. OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>c: p-Wert zum Interaktionstest basiert auf Analyse zum RR.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>							

Tabelle 4-81: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal WHO PS - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>WHO PS</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC</b>								
<b>Augenerkrankungen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,059</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,046</b>			
0	112	24 (21,4)	116	21 (18,1)	kein Beleg			1,13 [0,63; 2,05] 0,682
1	167	21 (12,6)	160	34 (21,3)	kein Beleg			0,50 [0,29; 0,86] 0,012
<b>Augenerkrankungen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,061</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,049</b>			
0	112	25 (22,3)	116	22 (19,0)	kein Beleg			1,10 [0,62; 1,96] 0,756
1	167	22 (13,2)	160	35 (21,9)	kein Beleg			0,50 [0,29; 0,85] 0,010
<b>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der PT</b>								
<b>Stomatitis (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,019</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,011</b>			
0	112	44 (39,3)	116	22 (19,0)	2,76 [1,53; 5,10] <0,001	2,07 [1,35; 3,30] <0,001	20,3 [8,7; 31,7] <0,001	2,24 [1,36; 3,80] 0,001
1	167	36 (21,6)	160	34 (21,3)	1,02 [0,60; 1,73] 0,946	1,01 [0,67; 1,54] 0,946	0,3 [-8,6; 9,2] 0,946	0,92 [0,57; 1,47] 0,725
<b>Stomatitis (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,019</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,011</b>			
0	112	44 (39,3)	116	22 (19,0)	2,76 [1,53; 5,10] <0,001	2,07 [1,35; 3,30] <0,001	20,3 [8,7; 31,7] <0,001	2,24 [1,36; 3,80] 0,001
1	167	36 (21,6)	160	34 (21,3)	1,02 [0,60; 1,73] 0,946	1,01 [0,67; 1,54] 0,946	0,3 [-8,6; 9,2] 0,946	0,92 [0,57; 1,47] 0,727

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Juckreiz (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,009</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,010</b>			
0	112	14 (12,5)	116	24 (20,7)	0,55 [0,26; 1,11] 0,095	0,60 [0,32; 1,09] 0,095	-8,2 [-17,9; 1,5] 0,095	0,53 [0,27; 1,01] 0,053
1	167	34 (20,4)	160	19 (11,9)	1,90 [1,04; 3,55] 0,036	1,71 [1,03; 2,94] 0,036	8,5 [0,6; 16,5] 0,036	1,61 [0,93; 2,88] 0,092
<b>Juckreiz (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,009</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,010</b>			
0	112	14 (12,5)	116	24 (20,7)	0,55 [0,26; 1,11] 0,095	0,60 [0,32; 1,09] 0,095	-8,2 [-17,9; 1,5] 0,095	0,53 [0,27; 1,01] 0,054
1	167	34 (20,4)	160	19 (11,9)	1,90 [1,04; 3,55] 0,036	1,71 [1,03; 2,94] 0,036	8,5 [0,6; 16,5] 0,036	1,60 [0,92; 2,87] 0,094
<b>makulopapulöser Hautausschlag (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,057</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,039</b>			
0	112	17 (15,2)	116	13 (11,2)	kein Beleg			1,32 [0,64; 2,77] 0,453
1	167	20 (12,0)	160	32 (20,0)	kein Beleg			0,51 [0,28; 0,88] 0,016
<b>makulopapulöser Hautausschlag (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,057</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,039</b>			
0	112	17 (15,2)	116	13 (11,2)	kein Beleg			1,32 [0,64; 2,77] 0,452
1	167	20 (12,0)	160	32 (20,0)	kein Beleg			0,51 [0,28; 0,88] 0,016
<b>Erbrechen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,081</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,092</b>			
0	kein Beleg							
1	kein Beleg							

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Erbrechen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,049</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,055</b>			
0	112	11 (9,8)	116	16 (13,8)	0,68 [0,29; 1,53] 0,352	0,71 [0,33; 1,45] 0,352	-4,0 [-12,5; 4,5] 0,352	kein Beleg
1	167	25 (15,0)	160	13 (8,1)	1,99 [1,00; 4,16] 0,052	1,84 [1,00; 3,59] 0,052	6,8 [0,0; 13,9] 0,052	kein Beleg
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>								
<b>Erbrechen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,081</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,092</b>			
0	kein Beleg							
1	kein Beleg							
<b>Erbrechen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,049</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,055</b>			
0	112	11 (9,8)	116	16 (13,8)	0,68 [0,29; 1,53] 0,352	0,71 [0,33; 1,45] 0,352	-4,0 [-12,5; 4,5] 0,352	kein Beleg
1	167	25 (15,0)	160	13 (8,1)	1,99 [1,00; 4,16] 0,052	1,84 [1,00; 3,59] 0,052	6,8 [0,0; 13,9] 0,052	kein Beleg
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR &lt;1 oder RD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).</p>								

## WHO PS

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals WHO PS auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-79, Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81 dargestellt. Es können für das Subgruppenmerkmal WHO PS gleichgerichtete sowie nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigt sich keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über mehrere Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal WHO PS ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich um keinen relevanten Effekt handelt.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal WHO PS ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.8 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA - RCT

Tabelle 4-82: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>EGFR-Status in ctDNA</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Alopezie</b>							<b>Interaktionstest: p=0,010</b>
positiv	162/ 183	5,6 15,4	4,56 (0,95)	159/ 176	6,9 18,0	8,14 (0,97)	MWD: -3,57 [-6,24; -0,90] p=0,009 Hedges' g: -0,29 [-0,51; -0,07] p=0,009
negativ	55/ 60	2,4 10,8	4,45 (1,64)	58/ 64	6,3 14,6	9,32 (1,60)	MWD: -4,87 [-9,37; -0,37] p=0,034 Hedges' g: -0,40 [-0,77; -0,03] p=0,036
unbekannt	31/ 36	7,5 18,7	-2,25 (2,21)	35/ 37	3,8 10,8	11,46 (2,11)	MWD: -13,71 [-19,70; -7,71] p<0,001 Hedges' g: -1,09 [-1,61; -0,57] p<0,001

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<p>a: Darstellung der Daten gemäß der Analysemethode:            Zeit bis zur Verschlechterung = Patienten mit Verschlechterung (%)            Verbesserungsrate = Patienten mit Verbesserung (%)            Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf = Veränderung MW (SE).</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell. OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib. Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. MWD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>							

Tabelle 4-83: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>EGFR-Status in ctDNA</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC</b>								
<b>Herzerkrankungen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,016</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,026</b>			
positiv	183	19 (10,4)	176	8 (4,5)	2,43 [1,07; 6,04] 0,033	2,28 [1,07; 5,41] 0,033	5,8 [0,5; 11,5] 0,033	1,90 [0,86; 4,62] 0,115
negativ	60	4 (6,7)	64	5 (7,8)	0,84 [0,20; 3,34] 0,806	0,85 [0,22; 3,08] 0,806	-1,1 [-10,8; 8,6] 0,806	0,75 [0,18; 2,82] 0,660
unbekannt	36	1 (2,8)	37	6 (16,2)	0,15 [0,01; 0,93] 0,041	0,17 [0,01; 0,94] 0,041	-13,4 [-28,0; -0,6] 0,041	0,15 [0,01; 0,86] 0,032

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Herzerkrankungen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,007</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,021</b>			
positiv	183	21 (11,5)	176	9 (5,1)	2,41 [1,10; 5,68] 0,027	2,24 [1,09; 5,04] 0,027	6,4 [0,7; 12,2] 0,027	1,68 [0,79; 3,90] 0,185
negativ	60	4 (6,7)	64	5 (7,8)	0,84 [0,20; 3,34] 0,806	0,85 [0,22; 3,08] 0,806	-1,1 [-10,8; 8,6] 0,806	0,75 [0,19; 2,85] 0,671
unbekannt	36	1 (2,8)	37	7 (18,9)	0,12 [0,01; 0,74] 0,020	0,15 [0,01; 0,77] 0,020	-16,1 [-31,2; -2,8] 0,020	0,13 [0,01; 0,71] 0,016
<b>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von <math>\geq 10\%</math> auf Ebene der PT</b>								
<b>Stomatitis (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,028</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,045</b>			
positiv	183	59 (32,2)	176	30 (17,0)	2,32 [1,41; 3,86] <0,001	1,89 [1,30; 2,83] <0,001	15,2 [6,4; 23,9] <0,001	1,89 [1,23; 2,97] 0,004
negativ	60	16 (26,7)	64	22 (34,4)	0,69 [0,32; 1,49] 0,351	0,78 [0,44; 1,32] 0,351	-7,7 [-23,7; 8,6] 0,351	0,71 [0,37; 1,34] 0,290
unbekannt	36	5 (13,9)	37	4 (10,8)	1,33 [0,32; 5,81] 0,689	1,28 [0,37; 4,84] 0,689	3,1 [-12,5; 19,0] 0,689	1,27 [0,34; 5,14] 0,719
<b>Stomatitis (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,028</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,044</b>			
positiv	183	59 (32,2)	176	30 (17,0)	2,32 [1,41; 3,86] <0,001	1,89 [1,30; 2,83] <0,001	15,2 [6,4; 23,9] <0,001	1,89 [1,23; 2,97] 0,004
negativ	60	16 (26,7)	64	22 (34,4)	0,69 [0,32; 1,49] 0,351	0,78 [0,44; 1,32] 0,351	-7,7 [-23,7; 8,6] 0,351	0,71 [0,37; 1,34] 0,288
unbekannt	36	5 (13,9)	37	4 (10,8)	1,33 [0,32; 5,81] 0,689	1,28 [0,37; 4,84] 0,689	3,1 [-12,5; 19,0] 0,689	1,27 [0,34; 5,14] 0,718

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Juckreiz (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,035</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,035</b>			
positiv	183	36 (19,7)	176	24 (13,6)	1,55 [0,89; 2,75] 0,124	1,44 [0,90; 2,35] 0,124	6,0 [-1,7; 13,8] 0,124	1,33 [0,80; 2,26] 0,278
negativ	60	6 (10,0)	64	15 (23,4)	0,36 [0,12; 0,97] 0,043	0,43 [0,16; 0,97] 0,043	-13,4 [-26,5; -0,4] 0,043	0,36 [0,13; 0,88] 0,025
unbekannt	36	6 (16,7)	37	4 (10,8)	1,65 [0,43; 6,99] 0,466	1,54 [0,48; 5,62] 0,466	5,9 [-10,3; 22,4] 0,466	1,56 [0,44; 6,09] 0,488
<b>Juckreiz (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,035</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,033</b>			
positiv	183	36 (19,7)	176	24 (13,6)	1,55 [0,89; 2,75] 0,124	1,44 [0,90; 2,35] 0,124	6,0 [-1,7; 13,8] 0,124	1,33 [0,80; 2,26] 0,274
negativ	60	6 (10,0)	64	15 (23,4)	0,36 [0,12; 0,97] 0,043	0,43 [0,16; 0,97] 0,043	-13,4 [-26,5; -0,4] 0,043	0,36 [0,13; 0,87] 0,024
unbekannt	36	6 (16,7)	37	4 (10,8)	1,65 [0,43; 6,99] 0,466	1,54 [0,48; 5,62] 0,466	5,9 [-10,3; 22,4] 0,466	1,56 [0,44; 6,08] 0,489
<b>Dyspnoe (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,003</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,003</b>			
positiv	183	24 (13,1)	176	10 (5,7)	2,51 [1,19; 5,64] 0,015	2,31 [1,17; 4,93] 0,015	7,4 [1,5; 13,6] 0,015	1,96 [0,97; 4,31] 0,063
negativ	60	3 (5,0)	64	9 (14,1)	0,32 [0,07; 1,14] 0,081	0,36 [0,08; 1,13] 0,081	-9,1 [-19,9; 1,2] 0,081	0,30 [0,07; 1,02] 0,053
unbekannt	36	8 (22,2)	37	1 (2,7)	10,28 [1,74; 196,56] 0,007	8,22 [1,63; 148,62] 0,007	19,5 [5,6; 35,3] 0,007	8,67 [1,59; 160,82] 0,009

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Dyspnoe (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p&lt;0,001</b> <b>Interaktionstest (HR): p&lt;0,001</b>			
positiv	183	24 (13,1)	176	10 (5,7)	2,51 [1,19; 5,64] 0,015	2,31 [1,17; 4,93] 0,015	7,4 [1,5; 13,6] 0,015	1,93 [0,95; 4,24] 0,070
negativ	60	3 (5,0)	64	10 (15,6)	0,28 [0,06; 0,99] 0,047	0,32 [0,07; 0,99] 0,047	-10,6 [-21,8; -0,1] 0,047	0,27 [0,06; 0,88] 0,029
unbekannt	36	9 (25,0)	37	1 (2,7)	12,00 [2,07; 228,08] 0,003	9,25 [1,88; 166,18] 0,003	22,3 [7,8; 38,4] 0,003	9,72 [1,83; 179,23] 0,005
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC</b>								
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,063</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,048</b>			
positiv	183	9 (4,9)	176	15 (8,5)	kein Beleg			0,50 [0,21; 1,11] 0,090
negativ	60	2 (3,3)	64	1 (1,6)	kein Beleg			1,95 [0,19; 41,91] 0,575
unbekannt	36	5 (13,9)	37	1 (2,7)	kein Beleg			5,34 [0,86; 102,22] 0,075
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,104</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,076</b>			
positiv	kein Beleg							
negativ	kein Beleg							
unbekannt	kein Beleg							

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,057 Interaktionstest (HR): p=0,041</b>			
positiv	183	21 (11,5)	176	36 (20,5)	kein Beleg			0,46 [0,26; 0,78] 0,004
negativ	60	10 (16,7)	64	11 (17,2)	kein Beleg			0,90 [0,37; 2,14] 0,809
unbekannt	36	6 (16,7)	37	2 (5,4)	kein Beleg			3,02 [0,70; 20,65] 0,145
<b>Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,057 Interaktionstest (HR): p=0,040</b>			
positiv	183	21 (11,5)	176	36 (20,5)	kein Beleg			0,46 [0,26; 0,78] 0,004
negativ	60	10 (16,7)	64	11 (17,2)	kein Beleg			0,89 [0,37; 2,12] 0,798
unbekannt	36	6 (16,7)	37	2 (5,4)	kein Beleg			3,02 [0,70; 20,62] 0,145
<b>Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC</b>								
<b>Untersuchungen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,011<sup>c</sup> Interaktionstest (HR): p=0,008<sup>c</sup></b>			
positiv	183	2 (1,1)	176	13 (7,4)	0,17 [0,03; 0,56] 0,003	0,15 [0,02; 0,53] 0,002	-6,3 [-11,0; -2,4] 0,002	0,12 [0,02; 0,45] <0,001
negativ	60	4 (6,7)	64	2 (3,1)	1,99 [0,42; 11,78] 0,385	2,13 [0,43;14,99] 0,355	3,5 [-4,3; 12,3] 0,355	2,21 [0,43; 16,04] 0,346
unbekannt	36	1 (2,8)	37	0	3,17 [0,16; 468,69] 0,452	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC] NC

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Untersuchungen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,011<sup>c</sup></b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,007<sup>c</sup></b>			
positiv	183	2 (1,1)	176	13 (7,4)	0,17 [0,03; 0,56] 0,003	0,15 [0,02; 0,53] 0,002	-6,3 [-11,0; -2,4] 0,002	0,12 [0,02; 0,44] <0,001
negativ	60	4 (6,7)	64	2 (3,1)	1,99 [0,42; 11,78] 0,385	2,13 [0,43; 14,99] 0,355	3,5 [-4,3; 12,3] 0,355	2,23 [0,43; 16,22] 0,341
unbekannt	36	1 (2,8)	37	0	3,17 [0,16; 468,69] 0,452	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC] NC	NC [NC; NC] NC
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> auf Ebene der SOC</b>								
<b>Untersuchungen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,101</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,067</b>			
positiv	kein Beleg							
negativ	kein Beleg							
unbekannt	kein Beleg							
<b>Untersuchungen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,051</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,031</b>			
positiv	183	14 (7,7)	176	24 (13,6)	kein Beleg			0,47 [0,23; 0,90] 0,022
negativ	60	7 (11,7)	64	7 (10,9)	kein Beleg			1,04 [0,35; 3,04] 0,946
unbekannt	36	8 (22,2)	37	3 (8,1)	kein Beleg			2,89 [0,84; 13,21] 0,096

Endpunkt/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>								
<b>Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,026</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,073</b>			
positiv	183	81 (44,3)	176	48 (27,3)	2,12 [1,37; 3,31] <0,001	1,62 [1,22; 2,19] <0,001	17,0 [7,1; 26,6] <0,001	kein Beleg
negativ	60	25 (41,7)	64	31 (48,4)	0,76 [0,37; 1,54] 0,449	0,86 [0,57; 1,27] 0,449	-6,8 [-24,0; 10,7] 0,449	kein Beleg
unbekannt	36	9 (25,0)	37	10 (27,0)	0,90 [0,31; 2,58] 0,844	0,93 [0,41; 2,04] 0,844	-2,0 [-22,1; 18,2] 0,844	kein Beleg
<b>Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,032</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,083</b>			
positiv	183	81 (44,3)	176	49 (27,8)	2,06 [1,33; 3,21] 0,001	1,59 [1,20; 2,14] 0,001	16,4 [6,6; 26,1] 0,001	kein Beleg
negativ	60	25 (41,7)	64	31 (48,4)	0,76 [0,37; 1,54] 0,449	0,86 [0,57; 1,27] 0,449	-6,8 [-24,0; 10,7] 0,449	kein Beleg
unbekannt	36	9 (25,0)	37	10 (27,0)	0,90 [0,31; 2,58] 0,844	0,93 [0,41; 2,04] 0,844	-2,0 [-22,1; 18,2] 0,844	kein Beleg
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR &lt;1 oder RD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>c: Für die p-Werte zum Interaktionstest wurden die Subgruppen herangezogen, die genügend Ereignisse pro Subgruppe für die Analyse aufwiesen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).</p>								

### EGFR-Status in ctDNA

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals EGFR-Status in ctDNA auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-82 und Tabelle 4-83 dargestellt. Es können für das Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA gleichgerichtete sowie nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigt sich keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über mehrere Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich um keinen relevanten Effekt handelt.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.9 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Region - RCT

Tabelle 4-84: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Region - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimensionen **Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Region</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf</b>							
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Alopezie</b>				<b>Interaktionstest: p=0,033</b>			
Asien	153/ 162	4,8 14,0	4,02 (0,97)	155/ 160	7,7 18,1	7,16 (0,98)	MWD: -3,13 [-5,85; -0,42] p=0,024 Hedges' g: -0,26 [-0,48; -0,03] p=0,024
Europa	62/ 76	6,5 16,9	4,17 (1,55)	58/ 73	2,3 10,6	10,92 (1,61)	MWD: -6,75 [-11,14; -2,35] p=0,003 Hedges' g: -0,55 [-0,91; -0,18] p=0,003
Nordamerika	11/ 16	12,1 27,0	-2,30 (3,63)	23/ 25	5,8 16,4	12,19 (2,63)	MWD: -14,48 [-23,30; -5,67] p=0,001 Hedges' g: -1,14 [-1,91; -0,36] p=0,004
RoW	22/ 25	0,0 0,0	3,34 (2,58)	16/ 19	8,3 14,9	13,90 (3,01)	MWD: -10,56 [-18,35; -2,76] p=0,008 Hedges' g: -0,86 [-1,53; -0,18] p=0,013

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Verbesserungsrate</b>							
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Verstopfung</b> <span style="float: right;"><b>Interaktionstest: p=0,034<sup>c</sup></b></span>							
Asien	156	15,8 24,1	36 (23,1)	156	15,6 24,7	28 (17,9)	OR: 1,37 [0,79; 2,40] p=0,262 RR: 1,29 [0,83; 2,02] p=0,262 RD: 5,1 [-3,8; 14,1] p=0,262
Europa	65	11,8 21,6	12 (18,5)	61	16,9 25,5	21 (34,4)	OR: 0,43 [0,19; 0,97] p=0,041 RR: 0,54 [0,28; 0,97] p=0,041 RD: -16,0 [-31,1; -0,7] p=0,041
Nordamerika	15	8,9 23,5	1 (6,7)	24	20,8 30,8	3 (12,5)	OR: 0,50 [0,02; 4,36] p=0,548 RR: 0,53 [0,03; 3,76] p=0,548 RD: -5,8 [-24,9; 16,3] p=0,548
RoW	22	3,0 14,2	1 (4,5)	16	12,5 20,6	4 (25,0)	OR: 0,14 [0,01; 1,10] p=0,063 RR: 0,18 [0,01; 1,09] p=0,063 RD: -20,5 [-45,4; 1,1] p=0,063

Skala/ Subgruppen- merkmal/ Subgruppe	Osimertinib			Kontrollarm			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm
	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Anzahl Pati- enten	Score zur Baseline MW, sd	Verände- rung <sup>a</sup> zur Baseline/ Responder	Effektschätzer <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>							
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Physische Funktion</b>				<b>Interaktionstest: p=0,011</b>			
Asien	162	83,5 18,6	59 (36,4)	160	79,8 17,9	56 (35,0)	HR: 1,00 [0,69; 1,44] p=0,983
Europa	76	70,2 26,1	30 (39,5)	73	67,4 23,9	20 (27,4)	HR: 1,48 [0,85; 2,65] p=0,167
Nordamerika	16	78,7 22,3	6 (37,5)	25	70,0 23,8	2 (8,0)	HR: 4,68 [1,08; 31,91] p=0,039
RoW	25	80,9 19,4	3 (12,0)	19	75,8 23,2	8 (42,1)	HR: 0,24 [0,05; 0,82] p=0,022
<p>a: Darstellung der Daten gemäß der Analysemethode:  Zeit bis zur Verschlechterung = Patienten mit Verschlechterung (%)  Verbesserungsrate = Patienten mit Verbesserung (%)  Mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf = Veränderung MW (SE).</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell. OR und RR &gt;1: Vorteil für Osimertinib; RD &gt;0: Vorteil für Osimertinib. Die Effektgröße des Hedges' g beruht auf der Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. MWD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Analyse-Set: Full Analysis-Set  Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (82).</p>							

Tabelle 4-85: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Region - detaillierte Ergebnisse für Endpunkte der Nutzendimension **Sicherheit** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Region</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse auf der Ebene der SOC</b>								
<b>Psychiatrische Erkrankungen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,647</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,652</b>			
Asien	kein Beleg							
Europa	kein Beleg							
Nordamerika	kein Beleg							
RoW	kein Beleg							
<b>Psychiatrische Erkrankungen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,064</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,049</b>			
Asien	162	24 (14,8)	160	20 (12,5)	kein Beleg			0,99 [0,55; 1,81] 0,977
Europa	76	15 (19,7)	73	12 (16,4)	kein Beleg			0,86 [0,40; 1,89] 0,706
Nordamerika	16	6 (37,5)	25	1 (4,0)	kein Beleg			9,95 [1,70; 188,01] 0,008
RoW	25	1 (4,0)	19	2 (10,5)	kein Beleg			0,32 [0,02; 3,37] 0,338
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,021</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,029</b>			
Asien	162	38 (23,5)	160	36 (22,5)	1,06 [0,63; 1,78] 0,838	1,04 [0,70; 1,56] 0,838	1,0 [-8,3; 10,2] 0,838	0,92 [0,58; 1,46] 0,730
Europa	76	18 (23,7)	73	21 (28,8)	0,77 [0,37; 1,60] 0,480	0,82 [0,47; 1,42] 0,480	-5,1 [-19,2; 9,0] 0,480	0,66 [0,35; 1,24] 0,193
Nordamerika	16	3 (18,8)	25	5 (20,0)	0,92 [0,17; 4,44] 0,921	0,94 [0,22; 3,32] 0,921	-1,3 [-25,1; 25,4] 0,921	0,84 [0,17; 3,42] 0,810
RoW	25	1 (4,0)	19	8 (42,1)	0,06 [0,00; 0,37] 0,001	0,10 [0,01; 0,45] 0,001	-38,1 [-61,2;-15,2] 0,001	0,07 [0,00; 0,40] 0,001

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,156</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,151</b>			
Asien	kein Beleg							
Europa	kein Beleg							
Nordamerika	kein Beleg							
RoW	kein Beleg							
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>								
<b>Abdominale Schmerzen (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,037</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,030</b>			
Asien	162	10 (6,2)	160	2 (1,3)	5,20 [1,34; 34,17] 0,015	4,94 [1,33; 31,80] 0,015	4,9 [1,0; 9,5] 0,015	4,32 [1,14; 28,13] 0,030
Europa	76	9 (11,8)	73	14 (19,2)	0,57 [0,22; 1,39] 0,214	0,62 [0,27; 1,32] 0,214	-7,3 [-19,2; 4,3] 0,214	0,47 [0,20; 1,09] 0,078
Nordamerika	16	2 (12,5)	25	6 (24,0)	0,45 [0,06; 2,31] 0,353	0,52 [0,08; 1,96] 0,353	-11,5 [-34,2; 14,1] 0,353	0,41 [0,06; 1,77] 0,241
RoW	25	2 (8,0)	19	1 (5,3)	1,57 [0,14; 35,24] 0,718	1,52 [0,16; 31,30] 0,718	2,7 [-15,1; 19,1] 0,718	1,39 [0,13; 29,83] 0,786
<b>Abdominale Schmerzen (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,018</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,014</b>			
Asien	162	11 (6,8)	160	2 (1,3)	4,81 [1,39; 25,07] 0,011	5,43 [1,49; 34,74] 0,008	5,5 [1,5; 10,3] 0,008	4,66 [1,25; 30,14] 0,020
Europa	76	9 (11,8)	73	15 (20,5)	0,53 [0,21; 1,26] 0,153	0,58 [0,26; 1,21] 0,147	-8,7 [-20,7; 3,1] 0,147	0,43 [0,18; 0,98] 0,044
Nordamerika	16	2 (12,5)	25	6 (24,0)	0,52 [0,09; 2,39] 0,409	0,52 [0,08; 1,96] 0,353	-11,5 [-34,2; 14,1] 0,353	0,40 [0,06; 1,75] 0,237
RoW	25	2 (8,0)	19	1 (5,3)	1,31 [0,16; 15,25] 0,800	1,52 [0,16; 31,30] 0,718	2,7 [-15,1; 19,1] 0,718	1,37 [0,13; 29,40] 0,796

Endpunkt/ Subgruppen merkmal/ Subgruppe	Osimertinib		Kontrollarm		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Kontrollarm			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RD [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	HR [95%-KI] <sup>b</sup> p-Wert
<b>Nieren (renal) (DCO1)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,130</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,091</b>			
Asien	kein Beleg							
Europa	kein Beleg							
Nordamerika	kein Beleg							
RoW	kein Beleg							
<b>Nieren (renal) (90 DSU)</b>					<b>Interaktionstest (RR): p=0,057</b> <b>Interaktionstest (HR): p=0,035</b>			
Asien	162	26 (16,0)	160	13 (8,1)	kein Beleg			1,73 [0,90; 3,47] 0,100
Europa	76	6 (7,9)	73	10 (13,7)	kein Beleg			0,42 [0,14; 1,13] 0,085
Nordamerika	16	6 (37,5)	25	2 (8,0)	kein Beleg			4,68 [1,08; 31,94] 0,039
RoW	25	4 (16,0)	19	2 (10,5)	kein Beleg			1,44 [0,28; 10,41] 0,666
<p>a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressions-, log-binomialen und binomialen Modell unter Berücksichtigung des Faktors Behandlungsgruppe. OR oder RR &lt;1 oder RD &lt;0: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>b: HR beruht auf einem Cox-Proportional Hazards Modell. HR &lt;1: Vorteil für Osimertinib.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt DCO1: 12.06.2017; Datenschnitt 90 DSU: 25.09.2017; Analyse-Set: Safety Analysis-Set</p> <p>Quellen: Studienbericht FLAURA (4), Nachberechnungen DCO1 (85), Nachberechnungen 90 DSU (86).</p>								

## Region

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals Region auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (Beleg: p-Wert <0,05), sind detailliert in Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85 dargestellt. Es können für das Subgruppenmerkmal Region gleichgerichtete sowie nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es zeigt sich keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über mehrere Endpunkte. Für das Subgruppenmerkmal Region ist somit kein systematischer Unterschied erkennbar. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich um keinen relevanten Effekt handelt.

Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Region ausgegangen.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

In der FLAURA-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumoren Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen des *EGFR*-Gens aufweisen, untersucht. Die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1) auf der Grundlage der Ergebnisse zu den in Abschnitt 4.3.1.3 beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Tabelle 4-86: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität

Studie FLAURA	Ergebnis Osimertinib (n=279) vs. Kontrollarm (n=277)
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	20,8% vs. 30,0% Median: NC vs. NC HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; <b>p=0,006</b>
<b>Morbidität</b>	
Progressionsfreies Überleben	48,7% vs. 74,4% Median: 18,89 vs. 10,15 Monate HR [95%-KI]: 0,46 [0,37; 0,57]; <b>p&lt;0,001</b>
Zeit bis zum Therapieabbruch	49,5% vs. 76,5% Median: 20,76 vs. 11,53 Monate HR [95%-KI]: 0,48 [0,39; 0,60]; <b>p&lt;0,001</b>
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	41,2% vs. 63,2% Median: 23,49 vs. 13,83 Monate HR [95%-KI]: 0,50 [0,40; 0,64]; <b>p&lt;0,001</b>
Zeit bis zum zweiten Progress	26,2% vs. 38,3% Median: NC vs. 20,04 Monate HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,78]; <b>p&lt;0,001</b>
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	26,5% vs. 39,7% Median: NC vs. 25,89 Monate HR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,79]; <b>p&lt;0,001</b>

Studie FLAURA	Ergebnis Osimertinib (n=279) vs. Kontrollarm (n=277)
Objektive Ansprechrate	79,9% vs. 75,8% RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,242
Krankheitskontrollrate	97,1% vs. 92,4% RR [95%-KI]: 1,05 [1,01; 1,10]; <b>p=0,011</b>
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	<p><u>Husten</u> HR [95%-KI]: 0,86 [0,65; 1,13]; p=0,277 RR [95%-KI]: 1,03 [0,85; 1,26]; p=0,732 Hedges' g [95%-KI]: 0,04 [-0,13; 0,22]; p=0,630</p> <p><u>Hämoptyse</u> HR [95%-KI]: 0,77 [0,51; 1,16]; p=0,207 RR [95%-KI]: 1,52 [0,80; 3,00]; p=0,201 Hedges' g [95%-KI]: -0,24 [-0,41; -0,06]; <b>p=0,008</b></p> <p><u>Dyspnoe</u> HR [95%-KI]: 1,09 [0,87; 1,37]; p=0,446 RR [95%-KI]: 0,90 [0,73; 1,10]; p=0,306 Hedges' g [95%-KI]: 0,05 [-0,13; 0,22]; p=0,613</p> <p><u>Wunder Mund</u> HR [95%-KI]: 1,19 [0,96; 1,48]; p=0,120 RR [95%-KI]: 1,07 [0,58; 1,97]; p=0,827 Hedges' g [95%-KI]: 0,01 [-0,17; 0,18]; p=0,941</p> <p><u>Dysphagie</u> HR [95%-KI]: 1,00 [0,76; 1,32]; p=0,989 RR [95%-KI]: 1,37 [0,79; 2,41]; p=0,258 Hedges' g [95%-KI]: -0,08 [-0,25; 0,10]; p=0,393</p> <p><u>Periphere Neuropathie</u> HR [95%-KI]: 1,01 [0,80; 1,28]; p=0,906 RR [95%-KI]: 0,64 [0,37; 1,07]; p=0,088 Hedges' g [95%-KI]: -0,04 [-0,21; 0,14]; p=0,673</p> <p><u>Alopezie</u> HR [95%-KI]: 0,72 [0,56; 0,91]; <b>p=0,007</b> RR [95%-KI]: 1,61 [0,81; 3,34]; p=0,177 Hedges' g [95%-KI]: -0,42 [-0,60; -0,25]; <b>p&lt;0,001</b></p> <p><u>Schmerzen in der Brust</u> HR [95%-KI]: 1,02 [0,76; 1,36]; p=0,917 RR [95%-KI]: 1,08 [0,83; 1,42]; p=0,546 Hedges' g [95%-KI]: -0,01 [-0,18; 0,17]; p=0,953</p> <p><u>Schmerzen im Arm oder in der Schulter</u> HR [95%-KI]: 1,05 [0,81; 1,36]; p=0,728 RR [95%-KI]: 1,08 [0,80; 1,46]; p=0,607 Hedges' g [95%-KI]: -0,10 [-0,28; 0,07]; p=0,241</p>

Studie FLAURA	Ergebnis Osimertinib (n=279) vs. Kontrollarm (n=277)
	<p><u>Schmerzen in anderen Körperteilen</u>            HR [95%-KI]: 0,84 [0,66; 1,07]; p=0,165            RR [95%-KI]: 1,22 [0,94; 1,60]; p=0,139            Hedges' g [95%-KI]: -0,13 [-0,31; 0,04]; p=0,138</p> <p><u>Schmerzmedikation</u>            HR [95%-KI]: 1,32 [0,84; 2,06]; p=0,224            RR [95%-KI]: 0,61 [0,28; 1,23]; p=0,169            Hedges' g [95%-KI]: -0,16 [-0,44; 0,12]; p=0,263</p>
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	<p><u>Fatigue</u>            HR [95%-KI]: 1,04 [0,82; 1,32]; p=0,759            RR [95%-KI]: 0,99 [0,82; 1,19]; p=0,897            Hedges' g [95%-KI]: -0,06 [-0,23; 0,12]; p=0,521</p> <p><u>Schmerzen</u>            HR [95%-KI]: 0,85 [0,66; 1,11]; p=0,232            RR [95%-KI]: 1,08 [0,88; 1,33]; p=0,444            Hedges' g [95%-KI]: -0,04 [-0,22; 0,13]; p=0,646</p> <p><u>Übelkeit und Erbrechen</u>            HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,89]; <b>p=0,007</b>            RR [95%-KI]: 1,04 [0,73; 1,46]; p=0,844            Hedges' g [95%-KI]: -0,19 [-0,36; -0,01]; <b>p=0,038</b></p>
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Einzelsymptome)	<p><u>Dyspnoe</u>            HR [95%-KI]: 0,84 [0,62; 1,13]; p=0,250            RR [95%-KI]: 1,09 [0,84; 1,43]; p=0,516            Hedges' g [95%-KI]: -0,03 [-0,20; 0,15]; p=0,773</p> <p><u>Schlaflosigkeit</u>            HR [95%-KI]: 1,08 [0,80; 1,47]; p=0,623            RR [95%-KI]: 0,87 [0,69; 1,09]; p=0,223            Hedges' g [95%-KI]: -0,05 [-0,23; 0,12]; p=0,566</p> <p><u>Appetitverlust</u>            HR [95%-KI]: 0,89 [0,67; 1,18]; p=0,403            RR [95%-KI]: 0,91 [0,70; 1,18]; p=0,484            Hedges' g [95%-KI]: -0,03 [-0,21; 0,14]; p=0,710</p> <p><u>Verstopfung</u>            HR [95%-KI]: 1,01 [0,75; 1,36]; p=0,958            RR [95%-KI]: 0,89 [0,63; 1,25]; p=0,499            Hedges' g [95%-KI]: 0,05 [-0,13; 0,22]; p=0,583</p> <p><u>Diarrhö</u>            HR [95%-KI]: 1,10 [0,89; 1,36]; p=0,392            RR [95%-KI]: 0,77 [0,33; 1,71]; p=0,515            Hedges' g [95%-KI]: -0,01 [-0,19; 0,16]; p=0,900</p> <p><u>Finanzielle Schwierigkeiten</u>            HR [95%-KI]: 0,75 [0,54; 1,03]; p=0,075            RR [95%-KI]: 1,41 [1,00; 2,02]; p=0,050            Hedges' g [95%-KI]: -0,28 [-0,45; -0,10]; <b>p=0,002</b></p>

<b>Studie FLAURA</b>	<b>Ergebnis Osimertinib (n=279) vs. Kontrollarm (n=277)</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88];  $p=0,006$ ) (Tabelle 4-86). Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Osimertinib entspricht einem um 37% verringerten Sterberisiko und verdeutlicht, dass Patienten von einer Therapie mit Osimertinib profitieren.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Unter Osimertinib konnte eine statistisch signifikante Risikoreduktion für den Endpunkt PFS um 54% erreicht werden (HR [95%-KI]: 0,46 [0,37; 0,57];  $p<0,001$ ) (Tabelle 4-86). Das PFS konnte dabei um über acht Monate verlängert werden und betrug im Osimertinib-Arm 18,9 Monate und im Kontrollarm 10,2 Monate. Insgesamt wurde für 48,7% der Patienten im Osimertinib-Arm und 74,4% der Patienten im Kontrollarm eine Krankheitsprogression berichtet.

Die Überlegenheit von Osimertinib gegenüber dem Kontrollarm wurde durch eine Sensitivitätsanalyse (BICR) bestätigt. Ergänzend zum signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben leben die Patienten unter Osimertinib auch länger ohne das Voranschreiten ihrer Krebserkrankung als Patienten des Kontrollarms.

### *Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT), Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2), Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)*

Konsistent zu einer Verlängerung des PFS unter Osimertinib sind TDT sowie TFST unter Osimertinib gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert. Die Verlängerung der TDT unter Osimertinib entspricht einem um 52% verringerten Risiko eines solchen Ereignisses (HR [95%-KI]: 0,48 [0,39; 0,60];  $p<0,001$ ). So konnte die mediane TDT um etwa neun Monate verlängert werden und betrug 20,8 Monate im Osimertinib-Arm und im Kontrollarm 11,5 Monate (Tabelle 4-86). Zudem konnte für Osimertinib ein statistisch signifikantes, um 50% reduziertes Risiko im Endpunkt TFST gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,50 [0,40; 0,64];  $p<0,001$ ). Die mediane TFST war unter Osimertinib um etwa zehn Monate verlängert und betrug 23,5 Monate im Osimertinib-Arm und im Kontrollarm 13,8 Monate (Tabelle 4-86).

Darüber hinaus kann für Osimertinib für den Endpunkt PFS2 ein statistisch signifikantes, um 42% reduziertes Risiko gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,78];  $p < 0,001$ ). Das mediane PFS2 wurde im Osimertinib-Arm bislang nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug das mediane PFS2 20,0 Monate (Tabelle 4-86). Die statistisch signifikante Verlängerung der TSST unter Osimertinib entspricht einem um 41% reduzierten Risiko eines solchen Ereignisses (HR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,79];  $p < 0,001$ ). Die mediane TSST wurde im Osimertinib-Arm bislang nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug die mediane TSST 25,89 Monate (Tabelle 4-86).

### ***Objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate***

Für Patienten unter Osimertinib und Patienten des Kontrollarms konnte eine vergleichbare objektive Ansprechrates gezeigt werden. So wurde unter Osimertinib bei 79,9% der Patienten und im Kontrollarm bei 75,8% der Patienten ein objektives Ansprechen erreicht (RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,15];  $p = 0,242$ ) (Tabelle 4-86). Die Behandlung mit Osimertinib führte im Vergleich zum Kontrollarm jedoch zu einer statistisch signifikant verbesserten Krankheitskontrollrate (RR [95%-KI]: 1,05 [1,01; 1,10];  $p = 0,011$ ). Unter Osimertinib wurde bei 97,1% der Patienten und im Kontrollarm bei 92,4% der Patienten ein weiteres Wachstum des Tumors verhindert.

### ***Symptomatik***

Die Symptomatik wurde mithilfe der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Die Rücklaufquote war in beiden Behandlungsarmen hoch und betrug mindestens 78%, sodass die Daten der Symptomatik in hoher Qualität vorliegen. Für die Symptomatik wurden die Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zur Baseline (HR), der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens zehn Punkte (RR) und die mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf (Effektgröße Hedges' g) ausgewertet.

In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante sowie klinisch relevante Risikoreduktion um 34% zugunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,89];  $p = 0,007$ ). In der Analyse der Methode des Hedges' g verbesserte sich die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (Hedges' g [95%-KI]: -0,19 [-0,36; -0,01];  $p = 0,038$ ) in beiden Studienarmen mit einem statistisch signifikanten, jedoch nicht klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Osimertinib (Tabelle 4-86).

Das Symptom Alopezie trat im Kontrollarm statistisch signifikant früher auf und entspricht einem um 28% verringerten Risiko, unter Osimertinib eine Alopezie zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,72 [0,56; 0,91];  $p = 0,007$ ) (Tabelle 4-86). Dieser Unterschied ist jedoch nur geringfügigen Ausmaßes. Das Symptom zeigt auch in der mittleren Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Osimertinib, der zudem als klinisch relevanter Effekt bewertet werden kann (Hedges' g [95%-KI]: -0,42 [-0,60; -0,25];  $p < 0,001$ ).

Für das Symptom Hämoptyse des EORTC QLQ-LC13 zeigt die mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf eine statistisch signifikant stärkere, jedoch nicht klinisch relevante Verbesserung zugunsten von Osimertinib (Hedges' g [95%-KI]: -0,24 [-0,41; -0,06]; p=0,008) (Tabelle 4-86).

In der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte, der Analyse der Verbesserung von Symptomen um mindestens zehn Punkte sowie der Betrachtung der mittleren Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf ist für alle weiteren Symptome und Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 bzw. EORTC QLQ-C30 der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-87: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie FLAURA	Ergebnis Osimertinib vs. Kontrollarm
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
EORTC QLQ-C30	<u>Globaler Gesundheitsstatus</u> HR [95%-KI]: 0,94 [0,71; 1,24]; p=0,669 RR [95%-KI]: 1,00 [0,80; 1,23]; p=0,972 Hedges' g [95%-KI]: 0,15 [-0,03; 0,32]; p=0,102
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	<u>Physische Funktion</u> HR [95%-KI]: 1,09 [0,82; 1,46]; p=0,557 RR [95%-KI]: 0,92 [0,71; 1,18]; p=0,489 Hedges' g [95%-KI]: 0,08 [-0,10; 0,25]; p=0,385 <u>Rollenfunktion</u> HR [95%-KI]: 0,99 [0,76; 1,28]; p=0,916 RR [95%-KI]: 0,99 [0,78; 1,25]; p=0,901 Hedges' g [95%-KI]: 0,12 [-0,05; 0,30]; p=0,166 <u>Kognitive Funktion</u> HR [95%-KI]: 0,98 [0,75; 1,26]; p=0,848 RR [95%-KI]: 1,07 [0,81; 1,43]; p=0,639 Hedges' g [95%-KI]: 0,19 [0,01; 0,36]; <b>p=0,037</b> <u>Emotionale Funktion</u> HR [95%-KI]: 0,87 [0,64; 1,19]; p=0,380 RR [95%-KI]: 0,89 [0,72; 1,09]; p=0,265 Hedges' g [95%-KI]: 0,23 [0,06; 0,41]; <b>p=0,009</b> <u>Soziale Funktion</u> HR [95%-KI]: 0,95 [0,72; 1,26]; p=0,737 RR [95%-KI]: 1,00 [0,80; 1,25]; p=0,973 Hedges' g [95%-KI]: 0,21 [0,03; 0,38]; <b>p=0,019</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des krankheitsspezifischen und validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Die Rücklaufquoten waren hoch und lagen im Osimertinib-Arm bei mindestens 84% und im Kontrollarm bei mindestens 80%, sodass die Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in hoher Qualität vorliegen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zur Baseline (HR), der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens zehn Punkte (RR) und die mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf (Effektgröße Hedges' g) ausgewertet.

Für die Funktionsskalen emotionale Funktion (Hedges' g [95%-KI]: 0,23 [0,06; 0,41];  $p=0,009$ ) und soziale Funktion (Hedges' g [95%-KI]: 0,21 [0,03; 0,38];  $p=0,019$ ) wurde in der mittleren Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf unter Osimertinib eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf erreicht als im Kontrollarm. Die Ergebnisse sind jedoch nicht klinisch relevant (Tabelle 4-87).

Für die Funktionsskala kognitive Funktion konnte unter Osimertinib in der mittleren Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf ebenfalls eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline beobachtet werden, während im Kontrollarm eine Verschlechterung beobachtet wurde. Die mittlere Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf ist zwar statistisch signifikant höher ist als im Kontrollarm, der Unterschied ist allerdings nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,19 [0,01; 0,36];  $p=0,037$ ) (Tabelle 4-87). Es wurden keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der mittleren Veränderung des Scores im zeitlichen Verlauf beobachtet.

In den Analysen der Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte und dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens zehn Punkte (Verbesserungsrate) zeigt sich kein statistischer oder relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-88: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu Sicherheit

Studie FLAURA	Datenschnitt	Ergebnis Osimertinib (n=279) vs. Kontrollarm (n=277)	
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Unerwünschte Ereignisse	DCO1	97,8% vs. 97,8% HR [95%-KI]: 0,90 [0,76; 1,07]; p=0,233	
	90 DSU	97,8% vs. 97,8% HR [95%-KI]: 0,90 [0,76; 1,07]; p=0,232	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	DCO1	21,5% vs. 25,3% HR [95%-KI]: 0,73 [0,51; 1,02]; p=0,069	
	90 DSU	22,6% vs. 26,0% HR [95%-KI]: 0,73 [0,52; 1,02]; p=0,066	
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	DCO1	13,3% vs. 17,7% HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,99]; <b>p=0,044</b>	
	90 DSU	13,3% vs. 17,7% HR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,98]; p=0,041	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq 3$	DCO1	34,1% vs. 44,8% HR [95%-KI]: 0,61 [0,47; 0,80]; <b>p&lt;0,001</b>	
	90 DSU	36,9% vs. 45,1% HR [95%-KI]: 0,65 [0,50; 0,85]; p=0,001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	DCO1	<u>Abdominale Schmerzen</u> 8,2% vs. 8,3% HR [95%-KI]: 0,84 [0,47; 1,50]; p=0,546	
		<u>Anorexie</u> 20,1% vs. 18,8% HR [95%-KI]: 0,93 [0,64; 1,36]; p=0,711	
		<u>Kraftlosigkeit</u> 24,7% vs. 18,1% HR [95%-KI]: 1,30 [0,91; 1,88]; p=0,154	
		<u>Kardiale Effekte (QT)</u> 10,4% vs. 4,7% HR [95%-KI]: 2,08 [1,10; 4,14]; <b>p=0,023</b>	
		<u>Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</u> 4,3% vs. 2,2% HR [95%-KI]: 1,76 [0,68; 5,05]; p=0,248	
		<u>Diarrhö</u> 57,7% vs. 57,4% HR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,14]; p=0,421	
		<u>Trockene Mundschleimhaut</u> 4,3% vs. 5,1% HR [95%-KI]: 0,81 [0,37; 1,76]; p=0,598	
		<u>Blutungen</u> 14,0% vs. 18,4% HR [95%-KI]: 0,66 [0,43; 1,00]; p=0,051	

Studie FLAURA	Datenschnitt	Ergebnis Osimertinib (n=279) vs. Kontrollarm (n=277)
	DCO1	<p><u>Leber (hepatisch)</u> 14,3% vs. 36,5% HR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,45]; <b>p&lt;0,001</b></p> <p><u>ILD und Pneumonitis</u> 3,9% vs. 2,2% HR [95%-KI]: 1,63 [0,62; 4,72]; p=0,330</p> <p><u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> 66,3% vs. 60,6% HR [95%-KI]: 1,02 [0,83; 1,26]; p=0,848</p> <p><u>Nageleffekte</u> 34,8% vs. 32,9% HR [95%-KI]: 0,93 [0,69; 1,23]; p=0,598</p> <p><u>Übelkeit</u> 14,0% vs. 18,8% HR [95%-KI]: 0,65 [0,43; 0,99]; <b>p=0,042</b></p> <p><u>Augeneffekte</u> 17,2% vs. 22,7% HR [95%-KI]: 0,67 [0,46; 0,97]; <b>p=0,036</b></p> <p><u>Nieren (renal)</u> 12,9% vs. 9,7% HR [95%-KI]: 1,16 [0,71; 1,94]; p=0,553</p> <p><u>Hauteffekte</u> 74,2% vs. 85,2% HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; <b>p&lt;0,001</b></p> <p><u>Haut- und Unterhautgewebskrankungen</u> 9,0% vs. 15,2% HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85]; <b>p=0,009</b></p> <p><u>Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt</u> 41,2% vs. 32,1% HR [95%-KI]: 1,22 [0,93; 1,62]; p=0,155</p> <p><u>Erbrechen</u> 11,1% vs. 10,5% HR [95%-KI]: 0,93 [0,56; 1,55]; p=0,773</p>
	90 DSU	<p><u>Abdominale Schmerzen</u> 8,6% vs. 8,7% HR [95%-KI]: 0,82 [0,46; 1,46]; p=0,497</p> <p><u>Anorexie</u> 22,2% vs. 19,5% HR [95%-KI]: 0,96 [0,66; 1,39]; p=0,823</p> <p><u>Kraftlosigkeit</u> 26,2% vs. 18,1% HR [95%-KI]: 1,36 [0,95; 1,96]; p=0,094</p>

Studie FLAURA	Datenschnitt	Ergebnis Osimertinib (n=279) vs. Kontrollarm (n=277)
	90 DSU	<p><u>Kardiale Effekte (QT)</u> 11,5% vs. 5,4% HR [95%-KI]: 1,84 [1,01; 3,51]; p=0,047</p> <p><u>Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</u> 4,7% vs. 2,2% HR [95%-KI]: 1,83 [0,72; 5,23]; p=0,207</p> <p><u>Diarrhö</u> 58,1% vs. 58,1% HR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,13]; p=0,384</p> <p><u>Trockene Mundschleimhaut</u> 4,3% vs. 5,1% HR [95%-KI]: 0,81 [0,37; 1,76]; p=0,598</p> <p><u>Blutungen</u> 14,3% vs. 18,4% HR [95%-KI]: 0,67 [0,44; 1,01]; p=0,058</p> <p><u>Leber (hepatisch)</u> 14,7% vs. 36,5% HR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,46]; p&lt;0,001</p> <p><u>ILD und Pneumonitis</u> 4,3% vs. 2,2% HR [95%-KI]: 1,73 [0,67; 4,98]; p=0,263</p> <p><u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> 67,4% vs. 61,7% HR [95%-KI]: 1,01 [0,82; 1,24]; p=0,933</p> <p><u>Nageleffekte</u> 35,8% vs. 33,6% HR [95%-KI]: 0,93 [0,70; 1,23]; p=0,592</p> <p><u>Übelkeit</u> 16,1% vs. 19,5% HR [95%-KI]: 0,69 [0,46; 1,03]; p=0,069</p> <p><u>Augeneffekte</u> 17,2% vs. 23,1% HR [95%-KI]: 0,66 [0,45; 0,95]; p=0,028</p> <p><u>Nieren (renal)</u> 15,1% vs. 9,7% HR [95%-KI]: 1,31 [0,81; 2,15]; p=0,275</p> <p><u>Hauteffekte</u> 74,2% vs. 85,2% HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; p&lt;0,001</p> <p><u>Haut- und Unterhautgewebskrankungen</u> 9,0% vs. 15,2% HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85]; p=0,009</p> <p><u>Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt</u> 41,2% vs. 32,5% HR [95%-KI]: 1,21 [0,92; 1,59]; p=0,182</p>

Studie FLAURA	Datenschnitt	Ergebnis Osimertinib (n=279) vs. Kontrollarm (n=277)
	90 DSU	<u>Erbrechen</u> 12,9% vs. 10,5% HR [95%-KI]: 1,04 [0,64; 1,71]; p=0,880
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse*

Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Behandlungsarmen für eine vergleichbare Anzahl an Patienten berichtet (Osimertinib: 97,8%; Kontrollarm: 97,8%).

Da die Analyse der naiven Häufigkeiten aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten (Osimertinib: 16,2 Monate vs. Kontrollarm: 11,53 Monate) zuungunsten von Osimertinib verzerrt sein könnte, wurden zusätzlich expositionszeitadjustierte Analysen durchgeführt. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,90 [0,76; 1,07]; p=0,223) (Tabelle 4-88).

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Bei der Betrachtung der naiven Häufigkeiten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse lag ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib zwischen den Behandlungsarmen vor (Osimertinib: 21,5%; Kontrollarm: 25,3%) (Tabelle 4-57). Das Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, ist in der expositionszeitadjustierten Analyse nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95%-KI]: 0,73 [0,51; 1,02]; p=0,069).

### *Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen*

Ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen trat im Kontrollarm im Vergleich zum Osimertinib-Arm häufiger auf (Osimertinib: 13,3%; Kontrollarm: 17,3%) (Tabelle 4-58). Das Risiko eines Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ist unter Osimertinib statistisch signifikant niedriger im Vergleich zum Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,99]; p=0,044) und entspricht in der expositionszeitadjustierten Analyse einem um 35% reduzierten Risiko unter Osimertinib.

### *Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq 3$*

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  wurden für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, statistisch signifikant seltener berichtet als für den Kontrollarm (Tabelle 4-59). Die expositionszeitadjustierte Analyse zeigt ein statistisch signifikant, um 39% reduziertes Risiko unter Osimertinib ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,61 [0,47; 0,80]; p<0,001).

***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse***

Für die unerwünschten Ereignisse hepatischen Ursprungs, Hauteffekte und Haut- und Unterhautgewebserkrankungen zeigt sich jeweils ein Vorteil unter der Behandlung mit Osimertinib (Tabelle 4-60). So traten hepatische unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse unter Osimertinib statistisch signifikant seltener auf. Das statistisch signifikante Risiko, ein solches unerwünschtes Ereignis zu erleiden, ist um 68% reduziert (HR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,45];  $p < 0,001$ ). Des Weiteren zeigen die Gruppen der Hauteffekte (HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79];  $p < 0,001$ ) sowie Haut- und Unterhautgewebserkrankungen (HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85];  $p = 0,009$ ) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Osimertinib, indem die Risiken für das Erleiden dieser Ereignisse um 35% bzw. 48% reduziert sind.

Im Kontrollarm wurden häufiger unerwünschte Ereignisse der Augen berichtet als unter Osimertinib (Tabelle 4-60). Das Risiko, dass ein solches Ereignis auftritt, ist unter Osimertinib statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant reduziert (HR [95%-KI]: 0,67 [0,46; 0,97];  $p = 0,036$ ).

Kardiale Effekte (QT) wurden unter Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm häufiger berichtet (Tabelle 4-60). Das Risiko, dass ein solches Ereignis auftritt, ist unter Osimertinib statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant erhöht (HR [95%-KI]: 2,08 [1,10; 4,14];  $p = 0,023$ ).

Insbesondere für die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  kann in der Gesamtschau ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Osimertinib gezeigt werden, welcher zusätzlich durch die Ergebnisse in einer Reihe von Systemorganklassen und einzelnen unerwünschten Ereignissen auf Ebene der bevorzugten Begriffe gestützt wird. Weiterhin brechen statistisch signifikant weniger Patienten die Behandlung mit Osimertinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Besonders bei EGFR-TKI-typischen unerwünschten Ereignissen, die die Haut und Unterhautgewebe betreffen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Osimertinib gegenüber dem Kontrollarm.

**Subgruppenanalysen**

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch Subgruppenmerkmale ausgegangen. Die Ergebnisse der Subgruppen stützen die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation als voll bewertungsrelevant angesehen werden.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

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

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene - nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; - nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Studienqualität**

In der FLAURA-Studie (D5160C00007) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib gegenüber der zVT (Erlotinib oder Gefitinib) in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des *EGFR*-Gens untersucht. Laut aktueller Leitlinien entspricht eine Therapie mit einem EGFR-TKI dem Therapiestandard zur Behandlung des EGFR-mutationspositiven NSCLC für Patienten mit den genannten Mutationen (6, 72).

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und entsprechend der Vorgaben der ICH/GCP durchgeführt. Die erhobenen Patientendaten wurden während der gesamten Studiendauer kontinuierlich kontrolliert, um eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden Audits durchgeführt und ein IDMC wurde einberufen, um die erhobenen Patientendaten zu prüfen. Die Beurteilung der Tumorbefunde bzgl. Ansprechen und Krankheitsprogression erfolgte sowohl durch einen verblindeten Prüfarzt (Primäranalyse) als auch via BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Sensitivitätsanalyse; Abschnitt 4.2.5.4).

Die Patienten und Prüfarzte waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass keine Kenntnis der jeweiligen Behandlung vorlag. Die Verblindung wurde so lange aufrechterhalten, bis eine medizinische Notwendigkeit (z.B. Auftreten der T790M-Resistenzmutation) eine Entblindung des Arztes und des Patienten zur Folge hatte. 48 Patienten des Kontrollarms erhielten eine protokollkonforme Folgetherapie mit Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte. Außerhalb dieser protokollkonformen Möglichkeit profitierten noch weitere sieben Patienten (2,5%) des Kontrollarms in der Zweitlinie und sieben Patienten (2,5%) in der Drittlinie von einem Therapiewechsel auf Osimertinib. Insgesamt wird nicht von einer Verzerrung ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete, durch Leitlinien empfohlene und mittlerweile etablierte Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76). Die Daten der FLAURA-Studie können somit als valide und hochwertig angesehen werden, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft werden kann (2-5).

### **Validität der Endpunkte**

Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

In der doppelt verblindeten FLAURA-Studie wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Endpunkte sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und kann daher objektiv gemessen werden. Die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieabbruch, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zum zweiten Progress, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate wurden durch den Prüfarzt erhoben. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate erfolgte zusätzlich eine Einstufung der radiologischen Befunde via BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunkts zu gewährleisten. Die Evaluierung des Tumorstatus und Therapieansprechens erfolgte mittels RECIST-Kriterien (Versionen 1.1), sodass diese Ergebnisse insgesamt als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Zur Erfassung krankheits- und therapiebedingter Symptome sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 verwendet. Diese sind für das vorliegende Anwendungsgebiet validiert. Für beide Fragebögen lagen konsistent hohe Rücklaufquoten über den gesamten Behandlungszeitraum vor. Aufgrund der Verblindung von Patient und Prüfarzt können die Ergebnisse insgesamt als valide und aussagekräftig angesehen werden.

Unerwünschte Ereignisse wurden ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Ende einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase nach Absetzen der Studienmedikation oder bis zu einem Tag vor Beginn der protokollkonformen ersten Folgetherapie mit Osimertinib im Kontrollarm erfasst. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.0) und für die Einteilung in Schweregrade wurden die CTCAE (Version 4.03) herangezogen. Die Ergebnisse können als valide und aussagekräftig angesehen werden.

Die Analysen der Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität beruhten auf der FAS-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse beruht auf der SAS-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse zur Verfügung standen. In diesem Fall entspricht dies der FAS-Population.

In der Gesamtbetrachtung der FLAURA-Studie, der verwendeten Endpunkte und der vorgelegten Analysen sind die Ergebnisse geeignet, valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zVT zu treffen. Auf Basis der FLAURA-Studie kann ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

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

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie FLAURA. In der Bewertung wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt.

Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Darüber hinaus wurde die Robustheit der Datenerhebung der Krankheitsprogression und des Tumoransprechens durch a priori festgelegte Sensitivitätsanalysen überprüft. Die FLAURA-Studie weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens liegen daher für alle Dimensionen valide und konsistente Ergebnisse vor.

Tabelle 4-98 fasst die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammen.

Tabelle 4-98: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der FLAURA-Studie

Studie FLAURA	Ergebnisse (Osimertinib vs. Kontrollarm)	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Median: NC vs. NC HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; <b>p&lt;0,006</b>	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median: 18,89 vs. 10,15 Monate HR [95%-KI]: 0,46 [0,37; 0,57]; <b>p&lt;0,001</b>	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT)	Median: 20,76 vs. 11,53 Monate HR [95%-KI]: 0,48 [0,39; 0,60]; <b>p&lt;0,001</b>	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	Median: 23,49 vs. 13,83 Monate HR [95%-KI]: 0,50 [0,40; 0,64]; <b>p&lt;0,001</b>	
Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)	Median: NC vs. 20,04 Monate HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,78]; <b>p&lt;0,001</b>	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)	Median: NC vs. 25,89 Monate HR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,79]; <b>p&lt;0,001</b>	
Objektive Ansprechrate (ORR)	79,9% vs. 75,8% RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,242	
Krankheitskontrollrate (DCR)	97,1% vs. 92,4% RR [95%-KI]: 1,05 [1,01; 1,10]; <b>p=0,011</b>	
Symptomatik <sup>a</sup>	<b>EORTC QLQ-LC13</b> <u>Husten</u> HR [95%-KI]: 0,86 [0,65; 1,13]; p=0,277 <u>Hämoptyse</u> HR [95%-KI]: 0,77 [0,51; 1,16]; p=0,207 <u>Dyspnoe</u> HR [95%-KI]: 1,09 [0,87; 1,37]; p=0,446 <u>Schmerzen in der Brust</u> HR [95%-KI]: 1,02 [0,76; 1,36]; p=0,917	
	<b>EORTC QLQ-C30</b> <u>Übelkeit und Erbrechen</u> HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,89]; <b>p=0,007</b> <u>Dyspnoe</u> HR [95%-KI]: 0,84 [0,62; 1,13]; p=0,250 <u>Appetitverlust</u> HR [95%-KI]: 0,89 [0,67; 1,18]; p=0,403	

Studie FLAURA	Ergebnisse (Osimertinib vs. Kontrollarm)	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>		
EORTC QLQ-C30	<u>Globaler Gesundheitsstatus</u> HR [95%-KI]: 0,94 [0,71; 1,24]; p=0,669	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Unerwünschte Ereignisse	97,8% vs. 97,8% HR [95%-KI]: 0,90 [0,76; 1,07]; p=0,233	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	21,5% vs. 25,3% HR [95%-KI]: 0,73 [0,51; 1,02]; p=0,069	
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	13,3% vs. 17,7% HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,99]; <b>p=0,044</b>	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3	34,1% vs. 44,8% HR [95%-KI]: 0,61 [0,47; 0,80]; <b>p&lt;0,001</b>	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <sup>c</sup>	<u>Leber (hepatisch)</u> 14,3% vs. 36,5% HR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,45]; <b>p&lt;0,001</b> <u>Hauteffekte</u> 74,2% vs. 85,2% HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; <b>p&lt;0,001</b> <u>Haut- und Unterhautgewebserkrankungen</u> 9,0% vs. 15,2% HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85]; <b>p=0,009</b>	
<p>a: Zusammenfassende Darstellung ausgewählter Symptome, die beispielhaft für die typische Symptomatik des Lungenkrebses stehen.</p> <p>b: Zusammenfassende Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des globalen Gesundheitsstatus.</p> <p>c: Zusammenfassende Darstellung derjenigen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, die statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zeigen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib. Die Osimertinib-Therapie führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos der Patienten um 37% im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88];  $p=0,006$ ). Die deutliche Reduktion des Sterberisikos zeigt sich unter Osimertinib bereits in den ersten Wochen anhand sich frühzeitig trennender Kaplan-Meier-Kurven und bestätigt sich im weiteren Verlauf. Osimertinib ist der erste Wirkstoff, der einen signifikanten Überlebensvorteil im direkten Vergleich von TKI-Therapien gezeigt hat. Dieser Vorteil im Gesamtüberleben ist für die Patienten von umso größerer Bedeutung, da er bei gleichzeitiger Verminderung von schweren Nebenwirkungen sowie einer sehr guten Symptomkontrolle und stabiler Lebensqualität erreicht wird. Bestätigt wird das Ergebnis durch die statistisch signifikanten Vorteile in den Postprogressionsendpunkten.

Der unter Osimertinib beobachtete Effekt auf das Gesamtüberleben stellt eine gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Nutzendimension Mortalität liegt somit ein **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

### ***Morbidität***

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Unter Osimertinib zeigt sich für das Auftreten eines Tumorprogresses eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 54% (HR [95%-KI]: 0,46 [0,37; 0,57];  $p<0,001$ ). Die annähernde Verdopplung des medianen PFS auf 18,9 Monate unter Osimertinib gegenüber 10,2 Monaten mit der bisher leitliniengerechten zVT-Behandlung bedeutet einen enormen Zugewinn an progressionsfreier Zeit für die Patienten. Die deutliche Verlängerung des medianen PFS unterstreicht die bedeutenden Daten zum Gesamtüberleben unter Osimertinib. Als erster Wirkstoff konnte Osimertinib im direkten Vergleich mit anderen EGFR-TKI einen derart großen klinischen Zugewinn an progressionsfreier Überlebenszeit zeigen, der zudem ausschließlich mit Vorteilen in anderen patientenrelevanten Therapiezielen einhergeht.

#### *Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT), Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2), Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)*

Für weitere Postprogressionsendpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib gegenüber dem bisherigen Therapiestandard.

Die Risikoreduktion der TDT um 52% im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard geht einher mit annähernd einer Verdopplung der medianen Therapiezeit in der Erstlinie unter Osimertinib (+9,2 Monate) (HR [95%-KI]: 0,48 [0,39; 0,60];  $p < 0,001$ ). Für den Endpunkt TFST konnte unter Osimertinib eine Risikoreduktion von 50% gezeigt werden, sodass diese Patienten im Median erst 9,7 Monate später eine Folgetherapie erhielten als Patienten der Vergleichsgruppe (HR [95%-KI]: 0,50 [0,40; 0,64];  $p < 0,001$ ). Für die Patienten bedeutet dieser positive Therapieeffekt von Osimertinib das Hinauszögern einer Folgetherapie mit Chemotherapeutika, die bei relativ geringen Ansprechraten mit teils schweren Nebenwirkungen behaftet sind (6-16). Dementsprechend sollte das Therapieziel in der Erstlinie eine möglichst lange Behandlung mit gut verträglichen, zielgerichteten Therapieoptionen sein. Die klare Überlegenheit gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bestätigt sich auch in der deutlich verlängerten Zeit sowohl bis zum zweiten Progress (PFS2: Risikoreduktionen um 42%) als auch bis zur zweiten Folgetherapie (TSST: Risikoreduktionen um 41%) (PFS2: HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,78];  $p < 0,001$ ; TSST: HR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,79];  $p < 0,001$ ).

Die statistisch signifikant positiven Postprogressionsendpunkte zeigen, dass sich der primäre Therapieeffekt von Osimertinib nachhaltig positiv über den Krankheitsverlauf aufrechterhält. Durch eine langandauernde Erstlinientherapie mit Osimertinib wird sowohl der Zeitpunkt der Initiierung einer ersten Folgetherapie als auch dazu konsistent eine nachfolgende weitere Progression des Tumors hinausgezögert. Dementsprechend verlängert sich auch die Zeit, bis weitere Folgetherapien aufgrund einer Krankheitsprogression verabreicht werden müssen. Somit können Patienten, die Osimertinib als Erstlinientherapie erhalten haben, insgesamt deutlich länger behandelt werden. Dies resultiert letztendlich in einem verlängerten Gesamtüberleben und spiegelt somit unmittelbar die hohe Patientenrelevanz wider.

#### *Objektive Ansprechraten (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR)*

Sowohl für Patienten unter Osimertinib als auch für Patienten, die mit dem bisherigen Therapiestandard behandelt wurden, konnte eine vergleichbar hohe ORR erzielt werden (RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,15];  $p = 0,242$ ). Die Behandlung mit Osimertinib führt darüber hinaus im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard zu einer statistisch signifikant verbesserten DCR (RR [95%-KI]: 1,05 [1,01; 1,10];  $p = 0,011$ ). Insgesamt profitiert nahezu jeder Patient von einer Osimertinib-Therapie (97,1%), während unter dem bisherigen Therapiestandard ein weiteres Wachstum des Tumors bei knapp 8% der Patienten (92,4%) nicht verhindert werden kann.

#### *Symptomatik*

Die Ergebnisse zur Symptomatik auf Basis der patientenberichteten Fragebögen sind aufgrund einer Rücklaufquote von mindestens 78% in hohem Maße belastbar. Aufgrund der effektiven Kontrolle der krankheitsassoziierten Symptomatik durch den Einsatz zielgerichteter Therapien zeigt sich in beiden Studienarmen eine vergleichbar gute Kontrolle wesentlicher krankheitsassoziiierter Symptome, zu denen Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und Schmerzen in der Brust zählen.

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 wird in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine statistisch signifikante Risikoreduktion zugunsten von Osimertinib erreicht (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,89];  $p=0,007$ ). Dies entspricht einem um 34% verringerten Risiko unter Osimertinib eine relevante Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen während der Behandlung zu erleiden. Diese Symptome können das alltägliche Leben der Patienten stark beeinträchtigen, wie anhand einer Patientenpräferenzstudie gezeigt werden konnte (17). Krebspatienten leiden oftmals an Appetitlosigkeit und Kachexie, die zu einer Mangelernährung führen können und deshalb besonders überwacht werden müssen (18, 19). Um eine Mangelernährung zu vermeiden, sollte sich eine Therapie daher so wenig wie möglich nachteilig auf die regelmäßige und vollwertige Nahrungsaufnahme auswirken. Bei höherem Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen ist zudem häufig eine zusätzliche medikamentöse Behandlung (z.B. mit Antiemetika) erforderlich.

Auf Basis einer sehr guten, überlegenen Krankheitskontrollrate zeigt sich sowohl eine signifikante Verlängerung des PFS um fast das Doppelte, welche sich über alle Postprogressionsendpunkte hinweg fortsetzt, als auch eine gute Symptomkontrolle mit patientenrelevantem Vorteil in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen. In der Gesamtschau stellen die Ergebnisse der Nutzendimension Morbidität eine nachhaltige und gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Nutzendimension Morbidität liegt somit ein **Hinweis** für einen **erheblichen Zusatznutzen** vor.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität befindet sich in beiden Studienarmen über den gesamten Zeitraum der Behandlung auf vergleichbar hohem Niveau. Die Daten der FLAURA-Studie sind mit einer Rücklaufquote von mindestens 80% in hohem Maße belastbar.

### ***Sicherheit***

Für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen ergibt sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Behandlungsgruppen (Osimertinib: 97,8%; Kontrollarm: 97,8%).

Unter Osimertinib konnte das Risiko des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses mit CTCAE Grad  $\geq 3$  statistisch signifikant um 39% reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,61 [0,47; 0,80];  $p<0,001$ ). Insgesamt wurden zudem unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  bei Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, um rund zehn Prozentpunkte statistisch signifikant seltener berichtet (Osimertinib: 34,1%; Kontrollarm: 44,8%). Nach CTCAE-Klassifikation ist für unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 eine Hospitalisierung angeraten, bei Grad 4 sind unerwünschte Ereignisse lebensbedrohlich und bedürfen einer dringenden Intervention und als Grad 5 sind tödlich verlaufende unerwünschte Ereignisse definiert (20). Die deutliche Vermeidung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad  $\geq 3$  ist für die Patienten somit von höchster Relevanz, da es sich hierbei um schwere Nebenwirkungen handelt, die eine medizinische Behandlung unmittelbar erforderlich machen.

Besonders hervorzuheben ist, dass hepatische unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades (Leber (hepatisch)) unter Osimertinib um 68% statistisch signifikant seltener auftreten (HR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,45];  $p < 0,001$ ). Insgesamt traten diese unerwünschten Ereignisse unter Osimertinib sogar mit geringerem Schweregrad auf und waren somit leichter zu behandeln (4). Eine Leberschädigung kann Dosisunterbrechungen oder gar einen Therapieabbruch indizieren. Im schlimmsten Fall kommt es zum Leberversagen, welches in seltenen Fällen tödlich verlaufen kann (21-23).

Als EGFR-TKI-typisch gelten unerwünschte Ereignisse, die die Haut und das Unterhautzellgewebe betreffen. Diese äußern sich häufig in Form von Ausschlag, Juckreiz und Alopezie (22-25). Unter Osimertinib zeigt sich, dass unerwünschte Ereignisse der Haut und des Unterhautzellgewebes nicht nur seltener, sondern darüber hinaus mit noch geringerem Schweregrad auftraten. Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen die Gruppen der Hauteffekte (HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79];  $p < 0,001$ ) sowie Haut- und Unterhautgewebskrankungen (HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85];  $p = 0,009$ ) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Osimertinib. Da unerwünschte Ereignisse der Haut häufig deutlich sichtbar sind und das Erscheinungsbild des Patienten nachteilig beeinflussen, belasten sie die Patienten in besonders hohem Maße. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist oft mit zusätzlichen, speziellen Therapien verbunden, die die Symptomatik abmildern sollen (26). In manchen Fällen kann es dennoch zum Therapieabbruch kommen, sodass dem Patienten das Fortführen einer wirksamen TKI-Therapie verwehrt bleibt (26, 27).

Im Einklang mit den oben genannten Vorteilen von Osimertinib ist das Risiko, die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen zu müssen, für die Patienten unter Osimertinib statistisch signifikant um 35% im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert (HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,99];  $p = 0,044$ ). In dieser Zeit kann Osimertinib am Tumor weiterhin wirken und das Wachstum stoppen oder sogar zu einer Verkleinerung der Tumormasse beitragen.

In der Gesamtschau zeichnet sich Osimertinib durch eine sehr gute Verträglichkeit mit ausschließlich patientenrelevanten Vorteilen aus. Insbesondere profitieren Patienten unter Osimertinib von einer statistisch signifikanten Reduktion unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  sowie von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard. In der Gesamtschau stellen die Ergebnisse der Nutzendimension Sicherheit eine gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Nutzendimension Sicherheit liegt somit ein **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

***Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***

In der Gesamtschau der vorgestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise erzielt Osimertinib eine gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bisher nicht erreichte bedeutsame und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es zeigen sich ausschließlich positive Ergebnisse für Osimertinib. Eine Erstlinientherapie mit Osimertinib erzielt durch die bessere und längere Wirksamkeit eine statistisch signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben, bei einer deutlichen Verringerung sowohl schwerer Nebenwirkungen mit CTCAE Grad  $\geq 3$ , als auch unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen. Die starke Wirksamkeit geht einher mit einer hohen Lebensqualität der Patienten sowie einer im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen vorteilhaften und insgesamt guten Symptomkontrolle unter Osimertinib.

Osimertinib führt zu deutlichen therapielevanten Vorteilen für die Patienten, sodass für die Zielpopulation insgesamt ein **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Osimertinib gegenüber der zVT abgeleitet werden kann.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Indirekte Vergleiche wurden somit nicht durchgeführt.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

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

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

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
<b>FLAURA</b>	<u>Regulatorische Studiendokumente:</u> Studienbericht (4) Studienprotokoll (3) Statistischer Analyseplan (2)  <u>Post-hoc-Analysen:</u> Nachberechnungen DCO1 (81, 82, 85) Nachberechnungen 90 DSU (86)  <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov (68) EU-CTR (69) ICTRP (70)  <u>Publikationen:</u> Soria et al. 2017 (5)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017: 2017. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
2. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Statistical Analysis Plan (Edition Number 3.0; 28.02.2017) - A Phase III, Double-Blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as First-Line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA) (D5160C00007). 2017.
3. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Protocol (Edition Number 4.0; 07.03.2018) - A Phase III, Double-Blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as First-Line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA) (D5160C00007). 2018.
4. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 1; 20.09.2017; DCO1: 12. Juni 2017) - A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA) (D5160C00007). 2017.
5. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):113-25.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): 2017. Aufgerufen am: 18.04.2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
7. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):990-8.
8. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2009;361(10):947-57.
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):239-46. Epub 2012/01/31.

10. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(8):735-42. Epub 2011/07/26.
11. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine*. 2010;362(25):2380-8.
12. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):121-8.
13. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327-34. Epub 2013/07/03.
14. Wu YL, Zhou C, Hu C-P, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15\_suppl):8016.
15. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(9):1883-9. Epub 2015/06/25.
16. Sebastian M, Schmittel A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*. 2014;23(131):92-105.
17. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2015;16(6):657-70.
18. Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome-nutrition issues for patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2001;17(9):769-72. Epub 2001/08/31.
19. Barajas Galindo DE, Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, Hernández-Moreno A, Pintor de la Maza B, Pedraza-Lorenzo M, et al. Appetite disorders in cancer patients: Impact on nutritional status and quality of life. *Appetite*. 2017;114:23-7.
20. National Institutes of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). 2010.
21. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109-18.e5. Epub 2014/04/08.
22. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA® 250 mg (Gefitinib) [Stand: April 2018]. 2018.

23. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib) [Stand: April 2018]. 2018.
24. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40/80 mg (Osimertinib) [Stand: Juni 2018]. 2018.
25. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® (Afatinib) [Stand: Juli 2017]. 2017.
26. Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology*. 2007;72(3-4):152-9. Epub 2007/12/28.
27. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature reviews Cancer*. 2006;6(10):803-12. Epub 2006/09/23.
28. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 12. April 2018). 2018.
30. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Cochrane Book Series - Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Chapter 6.4.11.1 The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE. Wiley-Blackwell. 2008.
31. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC medicine*. 2010;8:18. Epub 2010/03/26.
32. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2017.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Auftrag: A10-05: 2011. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie..pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf).
34. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
35. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Procedure No. EMA/CHMP/205/95 Rev.5: 2017. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf).
36. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition Specific Guidance. Procedure No. EMA/CHMP/703715/2012 Rev.2: 2016. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/02/WC500201945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201945.pdf).

37. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Procedure No. EMA/768937/2012: 2012. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf).
38. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.
39. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung: 2013. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter:  
[https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf).
40. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiesen W, Morr H, Schoenfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie*. 2000;54:361-71.
41. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
42. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-16. Epub 2000/02/03.
43. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *The journal of supportive oncology*. 2012;10(1):1-9.
44. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76. Epub 1993/03/03.
45. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC cancer*. 2011;11:353. Epub 2011/08/17.
46. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health and quality of life outcomes*. 2011;9:106. Epub 2011/11/30.
47. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *EORTC Study Group on Quality of Life. European journal of cancer*. 1994;30a(5):635-42. Epub 1994/01/01.
48. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2006;17(11):1698-704. Epub 2006/09/14.

49. Larsson M, Ljung L, Johansson BB. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *European journal of cancer care*. 2012;21(5):642-9. Epub 2012/04/24.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 206. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2014. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13\\_A13-41\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib: 2014. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf).
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 318. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2015. Aufgerufen am: 19.04.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13\\_A15-17\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib: 2015. Aufgerufen am: 19.04.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05\\_AM-TL-XII\\_Afatinib\\_2015-05-15-D-163\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf).
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie): 2017. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-251\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf).
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 509. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2017. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab-D-274.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf).
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib: 2015. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18\\_AM-RL-XII\\_Nintedanib\\_2015-01-01-D-147\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf).
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 290. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2015. Aufgerufen am: Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30\\_A15-01\\_Nintedanib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30_A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alectinib: 2017. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-281\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf).
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 546. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Addendum zum Auftrag A17-19: 2017. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2000/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-281\\_Addendum.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2000/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_Addendum.pdf).
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 527. Osimertinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): 2017. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1904/2017-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Osimertinib-D-282.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1904/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-282.pdf).
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2017-B-052: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2017.
62. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3<sup>rd</sup> Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
63. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials - 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. European Journal of Cancer Supplements. 2012;10(1):141-9.
64. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-44. Epub 1998/01/24.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 162. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib): 2013. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1854/2012-11-15-D-040\\_Crizotinib\\_Addendum.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1854/2012-11-15-D-040_Crizotinib_Addendum.pdf).
66. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95: 1996. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002832.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf).
67. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R2). Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/1995: 2016. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf).
68. clinicaltrials.gov. Registerbericht NCT02296125 D5160C00007 (FLAURA) [Abrufdatum: 03.05.2018]. 2018.
69. clinicaltrialsregister.eu (EU-CTR). Registerbericht 2014-002694-11 D5160C00007 (FLAURA) [Abrufdatum: 03.05.2018]. 2018.

70. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). Registerbericht EUCTR2014-002694-11-HU D5160C00007 (FLAURA) [Abrufdatum: 03.05.2018]. 2018.
71. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376(7):629-40.
72. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 - Februar 2018 - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.
73. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(suppl 5):v1-v27. Epub 2016/09/25.
74. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2018. 2018.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Ablauf der Befristung): 2017. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3092/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-282.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3092/2017-10-19_AM-RL-XII_Osimertinib_D-282.pdf).
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib (Ablauf der Befristung): 2017. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4602/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-282\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4602/2017-10-19_AM-RL-XII_Osimertinib_D-282_TrG.pdf).
77. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
78. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
79. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Losem C, Marschner N, et al. Molecular testing, frequency of molecular alterations and first-line treatment of patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in Germany. First results from the prospective German Registry CRISP (AIO-TRK-0315). 2018.
80. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(8):1254-61. Epub 2015/06/14.
81. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Mortality and Morbidity (DCO1: 12.06.2017) - A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA) (D5160C00007). 2018.

82. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 (DCO1: 12.06.2017) - A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA) (D5160C00007). 2018.
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 177. Pertuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2013. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27\\_A13-10\\_Pertuzumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27_A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
84. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 491. Palbociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2017. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Palbociclib-D-264.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf).
85. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Safety (DCO1: 12.06.2017) - A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA) (D5160C00007). 2018.
86. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - 90 days Safetyupdate (DCO 90 DSU: 25.09.2017) - A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA) (D5160C00007). 2018.

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

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2018 (Cochrane)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2018
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	2.422
2	NSCLC.mp.	5.009
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	6.980
4	Adenocarcinoma/	2.684
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	622
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	9.968
7	Osimertinib.mp.	63
8	Tagrisso.mp.	3
9	(AZD9291 or AZD 9291).mp.	18
10	7 or 8 or 9	66
11	6 and 10	63
12 <sup>a</sup>	remove duplicates from 11	54

a: Die grau hinterlegte Zeile zeigt die Anzahl relevanter Treffer nach Duplikatentfernung.

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) 1946 to May 02, 2018 (MEDLINE)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2018
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (30) <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (28) <sup>a</sup>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	44.238
2	NSCLC.mp.	33.576
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	62.066
4	Adenocarcinoma/	144.365
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	20.196
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	207.447
7	Osimertinib.mp.	330
8	Tagrisso.mp.	12
9	(AZD9291 or AZD 9291).mp.	120
10	7 or 8 or 9	407
11	6 and 10	345
12	randomized controlled trial.pt.	460.042
13	controlled clinical trial.pt.	92.378
14	randomized.ab.	410.310
15	placebo.ab.	188.617
16	clinical trials as topic.sh.	183.493
17	randomly.ab.	289.605
18	trial.ti.	181.731
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	1.148.486
20	exp animals/ not humans.sh.	4.452.141
21	19 not 20	1.057.786
22	randomized controlled trial.pt.	460.042
23	randomized.mp.	738.195
24	placebo*.mp.	208.852
25	22 or 23 or 24	807.315
26	11 and 21	28
27	11 and 25	16

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) 1946 to May 02, 2018 (MEDLINE)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2018
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (30) <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (28) <sup>a</sup>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
28	26 or 27	30
29	limit 28 to (english or german)	29
30 <sup>b</sup>	remove duplicates from 29	28

a: Die validierten Filter werden zur Identifikation von randomisierten kontrollierten Studien eingesetzt.

b: Die grau hinterlegte Zeile zeigt die Anzahl relevanter Treffer nach Duplikatentfernung.

<b>Datenbankname</b>	Embase 1974 to 2018 May 02(EMBASE)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2018
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (28) <sup>a</sup>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp non small cell lung cancer/	63.282
2	NSCLC.mp.	62.611
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	108.726
4	adenocarcinoma/	91.975
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	42.049
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	222.097
7	osimertinib/	1.186
8	Osimertinib.mp.	1.223
9	Tagrisso.mp.	86
10	(AZD9291 or AZD 9291).mp.	486
11	7 or 8 or 9 or 10	1.324
12	6 and 11	1.143
13	random*.tw.	1.299.106

<b>Datenbankname</b>	Embase 1974 to 2018 May 02(EMBASE)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2018
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (28) <sup>a</sup>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
14	placebo*.mp.	418.821
15	double-blind*.tw.	189.060
16	13 or 14 or 15	1.546.102
17	12 and 16	121
18	17 not Medline.cr.	121
19	limit 18 to (english or german)	121
20 <sup>b</sup>	remove duplicates from 19	84

a: Die validierten Filter werden zur Identifikation von randomisierten kontrollierten Studien eingesetzt.

b: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer nach Duplikatentfernung.

#### **Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien - Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2018
<b>Suchstrategie</b>	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search Terms]
<b>Treffer</b>	80

<b>Studienregister</b>	clinicaltrialsregister.eu (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=JfyHQ3xJcyTrMhG9MPxL5tQ6DtnrKjRL6P2LPypH25Pfqf7xTnd!!-410093236">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=JfyHQ3xJcyTrMhG9MPxL5tQ6DtnrKjRL6P2LPypH25Pfqf7xTnd!!-410093236</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2018
<b>Suchstrategie</b>	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search Terms]
<b>Treffer</b>	17

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal WHO (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2018
<b>Suchstrategie</b>	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search Terms]
<b>Treffer</b>	108

<b>Studienregister</b>	<b>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund)</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.05.2018
<b>Suchstrategie</b>	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Textfelder]
	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Title]
	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Active Substance]
	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Product name/code]
<b>Treffer</b>	4

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
1	Bischoff HG, Ruckert A, Reinmuth N, Grohe C, Bohnet S, Zum Buschenfelde CM. Osimertinib (OSI) vs Standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2018;41(Supplement 1):187.	Publikationstyp
2	Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Sriuranpong V, Imamura F, et al. Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): FLAURA Asian subset. <i>Annals of oncology Conference: 3rd european society for medical oncology asia congress, ESMO</i> . 2017;28(Supplement 10):x190.	Publikationstyp
3	Gray J, Okamoto I, Sriuranpong V, Vansteenkiste J, Imamura F, Lee JS, et al. Osimertinib vs SoC EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): plasma ctDNA analysis. <i>Journal of thoracic oncology Conference: 18th world conference on lung cancer of the international association for the study of lung cancer, IASLC</i> . 2017;12 (11 Supplement 2): S1754.	Publikationstyp
4	Ohe Y, Ramalingam S, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Dechaphunkul A, Lee KH, et al. Osimertinib vs standard of care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. <i>Annals of oncology Conference: 3rd european society for medical oncology asia congress, ESMO</i> . 2017;28(Supplement 10):x125.	Publikationstyp
5	Ramalingam SS, Rukazenzov Y, Thomas K, Soria JC. A randomized, phase III study (FLAURA) of AZD9291, a novel EGFR-TKI, versus gefitinib or erlotinib in treatment-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer and an EGFR-TKI-sensitizing mutation. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2015;33(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
6	Ramalingam SS, Rukazenzov Y, Thomas K, Soria JC. AZD9291, a third generation EGFR inhibitor, versus gefitinib or erlotinib in treatment-naïve patients (PTS) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring an EGFR-TKI-sensitising mutation (EGFRm): A randomised, phase III study (FLAURA). <i>Annals of oncology</i> . 2015;26:i43.	Publikationstyp
7	Ramalingam S, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Dechaphunkul A, Lee KH, Imamura F, et al. PR Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. <i>Annals of oncology Conference: 42nd ESMO congress, ESMO</i> . 2017;28(Supplement 5):v635.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
8	Remon J, Menis J, Hasan B, Peric A, De Maio E, Novello S, et al. The APPLE Trial: Feasibility and Activity of AZD9291 (Osimertinib) Treatment on Positive Plasma T790M in EGFR-mutant NSCLC Patients. EORTC 1613. Clinical lung cancer. 2017;18(5):583-8.	Publikationstyp
9	Roepert J, Netchaeva M, Lueers AC, Stropiep U, Hallas C, Tiemann M, et al. Impact on OS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients: Results of the NOWEL network. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):e20560.	Publikationstyp
10	Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo Dols MA, Cho EK, et al. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLAURA study. Annals of oncology Conference: 3rd european society for medical oncology asia congress, ESMO. 2017;28(Supplement 10):x189.	Publikationstyp
11	Yaqub F. Potential new treatments for EGFR-inhibitor-resistant NSCLC. The Lancet Oncology. 2015;16(6):e268	Publikationstyp
a: Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen wurden nicht getrennt nach den einzelnen Datenbanken aufgeführt. Publikationen, die in mehr als einer Datenbank identifiziert wurden, wurden nur einmal aufgeführt.		

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
<i>clinicaltrials.gov</i>			
1	NCT03394118	Asan Medical Center AstraZeneca. 2018 Jan 9. ClinicalTrials.gov: TAGRISSO (Osimertinib) in NSCLC Patients in Whom T790 Mutations Are Detected by Liquid Biopsy Using BALF, Plasma or Pleural Effusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03394118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03394118</a>	Studienpopulation
2	NCT02096679 (D5160C00011)	AstraZeneca. 2015 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096679">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096679</a>	Studienpopulation
3	NCT02224053 (D5160C00010)	AstraZeneca. 2016 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224053</a>	Studienpopulation
4	NCT02451852 (D5160C00021)	AstraZeneca. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852</a>	Studienpopulation
5	NCT02491944 (D5160C00020)	AstraZeneca. 2016 Okt 13. ClinicalTrials.gov: A Phase I, Open-label Study to Assess Bioavailability of a Single Oral Dose of AZD9291 vs an IV Dose of [14C]AZD9291. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491944</a>	Studienpopulation
6	NCT01951599 (D5160C00005)	AstraZeneca. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951599</a>	Studienpopulation
7	NCT02161770 (D5160C00008)	AstraZeneca. 2017 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Blood Levels and Safety of AZD9291 in Patients With Advanced Solid Tumours and Normal Liver Function or Mild or Moderate Liver Impairment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161770</a>	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
8	NCT03133234 (D5160R00016)	AstraZeneca. 2017 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Effect of Osimertinib in Ethnic Chinese With EGFR and T790M Mutated NSCLC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133234</a>	Studienpopulation
9	NCT01802632 (D5160C00001; AURA)	AstraZeneca. 2018 Jan 10. ClinicalTrials.gov: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802632</a>	Studientyp
10	NCT02094261 (D5160C00002; AURA2)	AstraZeneca. 2018 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261</a>	Studienpopulation
11	NCT03053297 (D5160R00010)	AstraZeneca. 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053297</a>	Intervention
12	NCT02454933 (D5165C00001; CAURAL)	AstraZeneca. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933</a>	Studienpopulation
13	NCT02151981 (D5160C00003; AURA3)	AstraZeneca. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981</a>	Studienpopulation
14	NCT03457220 (D5160R00021)	AstraZeneca. 2018 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: An Observational Study to Evaluate AZD9291 Treatment in Patients With T790M Positive Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457220</a>	Studienpopulation
15	NCT02317016 (D5160C00019)	AstraZeneca. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016</a>	Studienpopulation
16	NCT02197234 (D5160C00014)	AstraZeneca. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234</a>	Studienpopulation
17	NCT02163733 (D5160C00009)	AstraZeneca. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Effect of Food on the Blood Levels of AZD9291 Following Oral Dosing of a Tablet Formulation in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
18	NCT03463525 (D5160C00043)	AstraZeneca. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Open-label PET Study to Determine Brain Exposure With [11C]Osimertinib in Patients With EGFRm NSCLC and Brain Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463525</a>	Studientyp
19	NCT02228369 (D6030C00001; BLOOM)	AstraZeneca. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369</a>	Intervention
20	NCT02442349 (D5160C00017)	AstraZeneca. 2018 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349</a>	Studienpopulation
21	NCT02756039 (D5160C00025)	AstraZeneca. 2018 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756039</a>	Studientyp
22	NCT02511106 (D5164C00001; ADAURA)	AstraZeneca. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106</a>	Studienpopulation
23	NCT02777567 (D5160R00009)	AstraZeneca. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777567</a>	Studienpopulation
24	NCT03485326 (D5160R00026)	AstraZeneca. 2018 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Multi-Centre, Prospective, Non-Interventional Study to Intensively Monitor the Safety of Osimertinib in Clinical Practice Among Chinese NSCLC Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485326</a>	Studienpopulation
25	NCT02157883 (D5160C00012)	AstraZeneca. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of AZD9291, in Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer. Patients Will be Chosen From Those Who Have Already Been Prescribed an EGFR TKI Medicine (Such as Iressa or Tarceva). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883</a>	Studienpopulation
26	NCT02197247 (D5160C00013)	AstraZeneca. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
27	NCT02143466 (D5160C00006; TATTON)	AstraZeneca. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466</a>	Studienpopulation
28	NCT02529995 (D5160C00018)	AstraZeneca. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995</a>	Studienpopulation
29	NCT03219970 (D5160R00020)	AstraZeneca. 2018 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Osimertinib for HK Chinese With Metastatic T790M Mutated NSCLC-real World Setting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219970</a>	Studienpopulation
30	NCT03137264 (D5160L00032)	AstraZeneca Medpace I. 2018 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Resistance & Activating Mutations Diagnosed Among NSCLC Community Dwelling EGFR Mutation Positive Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137264</a>	Studienpopulation
31	NCT02368990 (D5160R00001)	AstraZeneca Parexel. 2015 Jul 8. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2nd Line STandard of cAre Registry (T-STAR). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990</a>	Studienpopulation
32	NCT02405247 (D5160R00003)	AstraZeneca Parexel. 2015 Jul 31. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247</a>	Studienpopulation
33	NCT02474355 (D5160C00022; ASTRIS)	AstraZeneca Parexel. 2018 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355</a>	Studienpopulation
34	NCT03239340 (D5161C00003)	AstraZeneca Parexel. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: A Molecular Profiling Study of Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated With Osimertinib. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239340">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239340</a>	Studientyp
35	NCT02179671 (D4191C00011)	AstraZeneca Quintiles I. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
36	NCT02908750 (D5160C00036)	AstraZeneca Quintiles I. 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Osimertinib (TAGRISSO) on Blood Levels of Fexofenadine in Patients With EGFRm+ NSCLC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908750</a>	Studienpopulation
37	NCT02923947 (D5160C00035)	AstraZeneca Quintiles I. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Osimertinib in Patients w/ Adv Solid Tumours & Normal Kidney Function or Severe Kidney Impairment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923947</a>	Vergleichstherapie
38	NCT02997501 (D5160C00042)	AstraZeneca TigerMed. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997501</a>	Studienpopulation
39	NCT03370770	Boehringer Ingelheim. 2018 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Afatinib Osimertinib Sequencing NIS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370770</a>	Studienpopulation
40	NCT02769286	Chonnam National University Hospital. 2016 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in First and Second Line Treatment of NSCLC Harboring EGFR Mutations From Circulating Tumor DNA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769286</a>	Vergleichstherapie
41	NCT03255083 (DS1205-A-U101)	Daiichi Sankyo I. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: DS-1205c With Osimertinib for Metastatic or Unresectable Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255083</a>	Studienpopulation
42	NCT03122717 (D5162L00005; ESR-15-11170)	Dana-Farber Cancer Institute AstraZeneca. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Gefitinib in EGFR Inhibitor naive Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122717</a>	Intervention
43	NCT03392246	Dana-Farber Cancer Institute National Comprehensive Cancer Network. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Osimertinib in Combination With Selumetinib in EGFR Inhibitor naive Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392246</a>	Intervention
44	NCT03450330 (DZ2017J0001)	Dizal (Jiangsu) Pharmaceutical Co. Ltd. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Assessing an Oral Janus Kinase Inhibitor, AZD4205, in Combination With Osimertinib in Patients Who Have Advanced Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450330</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
45	NCT03434418	Duke University. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study Osimertinib in Patients With Stage 4 Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434418</a>	Studientyp
46	NCT02789345	Eli Lilly and Company AstraZeneca. 2018 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789345</a>	Studienpopulation
47	NCT02856893 (D5162N00006; APPLE)	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC AstraZeneca. 2018 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Treatment on EGFR T790M Plasma Positive NSCLC Patients (APPLE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856893</a>	Intervention
48	NCT03133546 (D5162C00015; ESR-15-11666; BOOSTER)	European Thoracic Oncology Platform AstraZeneca Hoffmann-La Roche. 2018 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab Versus Osimertinib Alone as Second-line Treatment in Stage IIIb-IVb NSCLC With Confirmed EGFRm and T790M (BOOSTER). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133546</a>	Studienpopulation
49	NCT03455829	G1 Therapeutics I. 2018 Apr 2. ClinicalTrials.gov: G1T38, a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455829</a>	Vergleichstherapie
50	NCT02954523	Giuseppe Giaccone AstraZeneca Bristol-Myers Squibb Walter Reed National Military Medical Center Hackensack University Medical Center Georgetown University. 2018 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Dasatinib and Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954523</a>	Intervention
51	NCT03029858	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: PD-L1 and Other Immuno-markers Influenced by Osimertinib Treatment in Advanced NSCLC Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029858</a>	Studienpopulation
52	NCT02771314 (D5160C00030)	Hellenic Oncology Research Group. 2016 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Liquid Biopsy as a Tool to Evaluate Resistance to First and Third (AZD9291) (EGFR) (TKIs) in (EGFR) Mutant NSCLC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771314</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
53	NCT02917993	Incyte Corporation AstraZeneca. 2018 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Osimertinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917993</a>	Studienpopulation
54	NCT03410043 (D5162L00024; ESR-17-12742)	M.D. Anderson Cancer Center National Comprehensive Cancer Network AstraZeneca. 2018 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Trial of Local Consolidation Therapy (LCT) After Osimertinib for Patients With EGFR Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410043</a>	Vergleichstherapie
55	NCT03381274 (D6070C00004)	MedImmune LLC. 2018 Apr 25. ClinicalTrials.gov: MEDI9447 EGFRm NSCLC Novel Combination Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381274</a>	Studienpopulation
56	NCT02841579	MedSIR AstraZeneca. 2017 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841579</a>	Studienpopulation
57	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center AstraZeneca Genentech I. 2018 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803203</a>	Intervention
58	NCT03418532	Molecular Partners AG. 2018 Apr 26. ClinicalTrials.gov: MP0250 DARPin <sup>®</sup> Protein Plus Osimertinib in Patients With EGFR-mutated NSCLC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418532</a>	Intervention
59	NCT02496663	National Cancer Institute (NCI). 2018 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Mutant Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663</a>	Studienpopulation
60	NCT02520778	National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778</a>	Studienpopulation
61	NCT02503722	National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Sapanisertib and Osimertinib in Treating Patients With Stage IV EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer After Progression on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
62	NCT03191149	National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191149</a>	Studienpopulation
63	NCT02971501 (D5162L00020; ESR-16-12513)	National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971501</a>	Studienpopulation
64	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). 2018 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060</a>	Studienpopulation
65	NCT02759835	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Local Ablative Therapy for Treatment of Oligoprogressive, EGFR-Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Osimertinib. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759835">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759835</a>	Intervention
66	NCT02811354	National University Hospital SASCRI. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of AZD9291 in Advanced Stage NSCLC With EGFR and T790M Mutations Detected in Plasma Ct-DNA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811354</a>	Studienpopulation
67	NCT02504346	Oslo University Hospital AstraZeneca. 2017 Jun 23. ClinicalTrials.gov: AZD9291, an Irreversible EGFR-TKI, in Relapsed EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With an EGFR-TKI, Coupled to Extensive Translational Studies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346</a>	Studienpopulation
68	NCT03050411	Peking University Third Hospital. 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Apatinib Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050411</a>	Studienpopulation
69	NCT02959749	Qingdao Central Hospital. 2018 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959749</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
70	NCT02736513	Rabin Medical Center. 2016 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736513</a>	Vergleichstherapie
71	NCT02824952	Rabin Medical Center AstraZeneca. 2016 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824952</a>	Studientyp
72	NCT03257124	Samsung Medical Center. 2017 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 in NSCLC Patients Harboring T790M Mutation Who Failed EGFR TKI and With Brain and/or LMS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257124</a>	Studienpopulation
73	NCT03424759	Samsung Medical Center. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Uncommon EGFR AZD9291. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424759">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424759</a>	Studienpopulation
74	NCT03414814	Seoul National University Hospital AstraZeneca Korean Cancer Study Group. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414814</a>	Studienpopulation
75	NCT02972333	Shandong Cancer Hospital and Institute AstraZeneca. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Open Label, Prospective Study to Investigate Efficacy and Safety of AZD9291 in BM From NSCLC Patients With EGFR T790M. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972333</a>	Studienpopulation
76	NCT03460275	Sun Yat-sen University. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Osimertinib as First-line Therapy for Patients With Late-stage Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460275</a>	Studientyp
77	NCT03497767 (D5160C00055; ESR-17-12872)	Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG). 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Randomised Phase II Trial of Osimertinib With or Without SRS for EGFR Mutated NSCLC With Brain Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497767</a>	Vergleichstherapie
78	NCT02664935	University of Birmingham Cancer Research UK AstraZeneca Pfizer Experimental Cancer Medicine Centre Network. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
79	NCT03433469	University of California SFA. 2018 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Treating Participants With Stage I-III A EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer Before Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433469</a>	Studienpopulation
<i>clinicaltrialsregister.eu (EU-CTR)</i>			
80	2014-000370-19	Clovis Oncology I. 2015 Jan 14. ClinicalTrialsRegister.eu: TIGER-1: A Randomized, Open-Label, Phase 2/3 Study of CO-1686 or Erlotinib as First-Line Treatment of Patients with EGFR-Mutant Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19</a>	Intervention
81	2017-001409-34	F.Hoffman-La Roche Ltd.. 2017 Nov 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III/IV, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-term Safety and Efficacy in Previously-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (TAIL). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34</a>	Intervention
82	2017-000241-49	Novartis Pharma AG. 2017 Dez 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, multi-center, open label study of NIR178 in combination with PDR001 in patients with selected advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49</a>	Intervention
83	2013-004482-14	Novartis Pharma Services AG. 2014 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut-TKI EGF816, administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004482-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004482-14</a>	Intervention
84	2015-000307-10	Oslo university hospital. 2015 Mai 27. ClinicalTrialsRegister.eu: AZD9291, an irreversible EGFR-TKI, in relapsed EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients previously treated with an EGFR-TKI, coupled to extensive translational studies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
<i>ICTRP Search Portal WHO (ICTRP)</i>			
85	JPRN-UMIN000028166	Asahikawa Medical University Hospital. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Phase II study of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer who acquired resistance to afatinib. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028166">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028166</a>	Studienpopulation
86	JPRN-UMIN000025290	Clinical Research Support Center. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Observational biomarker study related to the resistance mechanism of 3rd generation EGFR-TKI (osimertinib) (LOGIK1607). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025290">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025290</a>	Studienpopulation
87	JPRN-UMIN000024218	Clinical Research Support Center. 2017 Apr 24. WHO ICTRP: A phase II study of Osimertinib for untreated CNS metastasis, EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer (LOGIK1603 / WJOG9116L). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024218">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024218</a>	Studienpopulation
88	JPRN-UMIN000022553	Clinical Research Support Center. 2018 Jan 9. WHO ICTRP: A phase II trial on efficacy and safety of osimertinib in elderly EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients who progressed during prior EGFR-TKI treatment or had recurrence. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022553</a>	Studienpopulation
89	JPRN-UMIN000028071	Clinical Research Support Center. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Osimertinib combined bevacizumab in epidermal growth factor receptor T790M-positive non-small-cell lung cancer patients with malignant pleural and/or pericardial effusion who progressed during prior EGFR-TKI treatment -phase II trial-. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028071">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028071</a>	Studienpopulation
90	JPRN-UMIN000022076	Clinical trial coordinating committee for WJOG. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: A phase II, open label, single arm study to assess the efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy (WJOG8815L). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022076">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022076</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
91	JPRN-UMIN000030206 (D5160L00036; ESR-16-12346)	Coordinating committee for WJOG. 2017 Dez 12. WHO ICTRP: Randomized phase II study of osimertinib plus bevacizumab and osimertinib for chemotherapy-naive patients with nonsquamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations (investigator-initiated multicenter clinical trial, WJOG9717L). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030206">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030206</a>	Vergleichstherapie
92	JPRN-UMIN000027550	Department of Comprehensive Cancer Therapy SUSoM. 2017 Jun 19. WHO ICTRP: An Evaluation of tumor response to osimertinib by early FDG-PET finding in patients with T790M positive EGFR mutated non-small cell lung cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027550</a>	Studienpopulation
93	JPRN-UMIN000027655	Division of Thoracic Oncology Sec. 2017 Jun 19. WHO ICTRP: A phase II study of osimertinib. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027655">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027655</a>	Studienpopulation
94	JPRN-UMIN000027233	Gunma University. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: A prospective observational study of osimertinib as predictive marker against patients with EGFR T790M-positive NSCLC. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027233">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027233</a>	Studientyp
95	JPRN-UMIN000023710	HANSHIN. 2016 Okt 10. WHO ICTRP: A multicenter, single arm phase 2 study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023710">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023710</a>	Studienpopulation
96	JPRN-UMIN000030545	Hanshin Oncology Group. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: Afatinib plus Bevacizumab Combination after osimertinib failure for advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a multicenter prospective single arm phase II study (ABCD-study). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030545">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030545</a>	Studienpopulation
97	JPRN-UMIN000030399	Iwate medical university. 2018 Jan 9. WHO ICTRP: Phase II study of afatinib for non-small cell lung cancer acquired resistance to osimertinib (North Japan Lung Cancer Study Group 1801). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030399">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030399</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
98	JPRN-UMIN000029763	Kobe City Medical Center General Hospital. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: Phase II study of Osimertinib Treatment on EGFR T790M Cytology Positive NSCLC Patients (DETECTIVE study). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029763">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029763</a>	Studienpopulation
99	JPRN-UMIN000024438 (D5160L00004; ESR-15-11713)	Lung Oncology Group. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (Tagrisso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438</a>	Studienpopulation
100	ACTRN12617000993392	Medical Oncology Department. 2017 Jul 17. WHO ICTRP: Clinical Outcome of Epidermal Growth Factor Receptor mutated (EGFR+) Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with first-line tyrosine kinase inhibitors (TKI) resistance on Osimertinib (CONTROL). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000993392">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000993392</a>	Studienpopulation
101	JPRN-UMIN000024327	Miyagi Cancer Center. 2016 Nov 7. WHO ICTRP: An observational study of serum and cerebrospinal fluid concentrations of osimertinib for the treatment of lung cancer harboring EGFR activating and T790M mutations. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024327">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024327</a>	Studienpopulation
102	JPRN-UMIN000025278	Miyagi Cancer Center. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: An observational study of EGFR mutation status by circulating tumor DNA during the osimertinib treatment of lung cancer harboring EGFR activating and T790M mutations. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025278">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025278</a>	Studienpopulation
103	JPRN-UMIN000029995	National Cancer CE. 2017 Dez 12. WHO ICTRP: Prospective observational study to evaluate the efficacy and safety of osimertinib by PK/PD/Pgx analysis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029995">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029995</a>	Studientyp
104	JPRN-UMIN000026818	2nd division Doim. 2017 Apr 24. WHO ICTRP: Predictive Impact of PD-L1 expression for anti-tumor activity of osimertinib in patients with T790M mutated non-small cell lung cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026818">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026818</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
105	JPRN-UMIN000031501	Niigata Cancer Center. 2018 Mrz 27. WHO ICTRP: A phase I study Afatinib in Combination of Osimertinib in patients with Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer after failure of prior Osimertinib. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031501">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031501</a>	Studienpopulation
106	JPRN-UMIN000023823	North East Japan Study Group (. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Osimertinib in pre-treated poor PS patients with T790M-positive advanced NSCLC. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023823">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023823</a>	Studienpopulation
107	JPRN-UMIN000025718	North East Japan Study Group (. 2017 Jan 31. WHO ICTRP: An observational study of EGFR mutation status by circulating tumor DNA and tissue during the osimertinib treatment in poor PS patients with T790M positive advanced NSCLC. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025718">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025718</a>	Studientyp
108	JPRN-UMIN000023853	Osaka University GsoMRmAaRD. 2018 Mrz 27. WHO ICTRP: Exploratory study of immunologic factors in re-biopsy specimen, peritumoral bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the peripheral blood for predicting response to the third generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Osimertinib on non-small cell lung cancer patients with resistance to the first generation or the second generation EGFR-TKI. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023853">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023853</a>	Studienpopulation
109	JPRN-UMIN000028922	Shizuoka cancer center. 2017 Okt 10. WHO ICTRP: Pharmacokinetic study of osimertinib in NSCLC patients with body fluid. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028922</a>	Studienpopulation
110	JPRN-UMIN000026669	The Japan-Multinational Trial Organization. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib for Advanced NSCLC with Malignant Pleural Effusion Harboring EGFR T790M mutation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026669">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026669</a>	Studienpopulation
111	NTR6875	University Medical Center Groningen (UMCG). 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Patients on osimertinib with EGFR mutation exon 20, non-T790M. The position-20 trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6875</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
112	ISRCTN38344105	University of Birmingham. 2017 Feb 27. WHO ICTRP: National lung matrix: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105</a>	Studientyp
113	ACTRN12617000720314	University of Sydney. 2018 Mrz 19. WHO ICTRP: Phase 2 trial of alternating osimertinib with gefitinib in patients with EGFR-T790M mutation positive advanced non-small cell lung cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000720314">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000720314</a>	Studienpopulation
114	JPRN-UMIN000030142	Wakayama Medical University. 2017 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase Ib study of osimertinib with ramucirumab in EGFR mutated, T790M positive patients who had progressed EGFR-TKIs. (LY3009806-IIT-01). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030142">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030142</a>	Studienpopulation
115	JPRN-UMIN000030164	Wakayama Medical University. 2017 Dez 12. WHO ICTRP: Monitoring EGFR mutation status with cell-free DNA: a prospective exploratory analyses of phase Ib study of osimertinib plus ramucirumab in lung adenocarcinoma patients with EGFR T790M mutation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030164</a>	Intervention
116	JPRN-UMIN000023761 (D5160L00003; ESR-15-11552)	West Japan Oncology Group. 2016 Nov 7. WHO ICTRP: A phase I study of osimertinib with bevacizumab and randomized phase II study of osimertinib with or without bevacizumab in EGFR mutated, T790M positive patients who had progressed EGFR-TKIs. (WJOG8715L). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023761">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023761</a>	Studienpopulation
<i>PharmNet.Bund</i>			
Keine zusätzlichen Studien in diesem Register identifiziert.			
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, sind nur einmal aufgeführt. Aus diesem Grund sind zu den Registern ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund keine Einträge gemacht worden.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:</p> <p><i>clinicaltrials.gov</i>: Last Update Posted</p> <p><i>clinicaltrialsregister.eu (EU-CTR)</i>: Start Date</p> <p><i>ICTRP Search Portal WHO (ICTRP)</i>: Last refreshed on</p> <p><i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>			

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FLAURA (D5160C00007)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Aktivierende Mutationen (Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen) des EGFR gehören zu den häufigsten genetischen Ursachen des NSCLC. Die Behandlung des EGFR-mutationspositiven NSCLC erfolgt mit sogenannten EGFR-TKI. Etwa 50-80% der Patienten sprechen auf eine solche Therapie an, erfahren jedoch nach etwa 8 bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer EGFR-TKI Resistenz. Bei ca. 60% dieser Patienten kann die T790M-Mutation nachgewiesen werden.</p> <p>Osimertinib ist ein oraler, irreversibler und potenter EGFR-TKI, der sowohl mutationspositive EGFR-Varianten mit Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen als auch der T790M-Mutation inhibiert.</p> <p>Die FLAURA-Studie (D5160C00007) ist eine doppelt verblindete, randomisierte Phase III-Vergleichsstudie, in die Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer aktivierenden Mutation (Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen) des <i>EGFR</i>-Gens eingeschlossen wurden. Sie untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm (Erlotinib oder Gefitinib) in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer)</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelt verblindet</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ereignisgesteuert</p> <p><b>Design:</b> parallel, aktivkontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 1 des CSP (13.04.2015):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekrutierung weiterer Patienten in China (mind. 120), um die benötigte Patientenzahl für regulatorische Behörden (CFDA) zu erhalten.</li> <li>• Nach Krankheitsprogression können Patienten, die in dem Kontrollarm (Erlotinib oder Gefitinib) behandelt wurden und entsprechende Kriterien erfüllen, eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten.</li> <li>• Wegfall der Interimsanalyse zur Wirksamkeit aufgrund einer Rückmeldung der FDA.</li> <li>• Restriktionen zum Gebrauch von Medikationen, die das QTc-Intervall verlängern können, wurden hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Amendment 2 des CSP (Edition 3; 24.09.2015):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anzahl eingeschlossener Patienten wurde anhand von statistischen Annahmen (basierend auf Ergebnissen der Phase I-Studie AURA (D5160C00001)) von 650 auf 530 reduziert. Entsprechend wurde auch die Anzahl der Patienten für die beiden Studienarme angepasst.</li> <li>• Die Restriktion zur derzeitigen und vorhergehenden Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wurde entfernt aufgrund der Ergebnisse der DDI-Studie (D5160C00012). In dieser Studie zeigte sich, dass der CYP3A4-Inhibitor Itraconazol keine Auswirkungen auf die Osimertinib-Gabe hat. <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Abschnitt 5.1.1 und 8.4.1 des Studienprotokolls wurde die DCR zu den auf den RECIST-Kriterien (Version 1.1) basierenden Endpunkten zur Vervollständigung aufgenommen.</li> </ul> </li> <li>• Der Lenkungsausschuss der Studienleiter wurde entfernt, da das IDMC zusätzlich zum AstraZeneca Sicherheitsmonitoring zur Erfassung der Pharmakovigilanz ausreichend ist.</li> <li>• Osimertinib kann ohne Rücksicht auf vorangegangene Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die Ergebnisse einer klinischen Studie (D5160C00009) zeigen, dass eine vorangegangene Nahrungsaufnahme keinen Effekt auf die Osimertinib-Gabe hat.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Änderungen des SAP (Version 3.0; 28.02.2017) im Vergleich zum CSP (Edition 3; 24.09.2015)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Entscheidungsgrenzen der Alpha-Spending-Funktion des Gesamtüberlebens von einem fixen Alpha von 3,5% in der Interimsanalyse (verbliebenes Alpha wird der finalen Analyse des Gesamtüberlebens zugeordnet) zu dem Ansatz von Lan und DeMets in Annäherung an die O'Brien-Fleming-Spending-Funktion.</li> <li>• Die T790M-Subgruppenanalyse zum PFS wurde aus der hierarchischen Testprozedur entfernt und die PFS-Analyse in der ZNS-Subpopulation aufgrund der höheren klinischen Relevanz hinzugefügt.</li> <li>• Zusätzliche explorative Analysen wurden dem SAP hinzugefügt (Bestes Ansprechen auf die erste Folgetherapie, TFST, Fortführung der randomisierten Behandlung nach Krankheitsprogression festgestellt durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), Zeit bis zum Therapieabbruch, Zeit bis zum Therapieabbruch eines jedweden EGFR-TKI).</li> <li>• Ergänzung der MMRM-Analyse für die Veränderung zur Baseline der primären PRO-Symptome.</li> <li>• Die Definition des SAS wurde wie folgt geändert: Das SAS besteht aus allen Patienten, die vor Ende der globalen Rekrutierung rekrutiert wurden und mind. eine Gabe der Studienmedikation erhielten.</li> <li>• Die Daten zur Symptomverbesserungsrate werden zusammengefasst dargestellt und nicht durch logistische Regression analysiert.</li> <li>• Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung wird nicht als Hauptanalyse der PRO-Daten durchgeführt.</li> <li>• Zusätzliche Analysen für Daten der japanischen Patienten, um die Daten zur Zulassung in Japan zu stärken.</li> <li>• Aufführung der wichtigsten Protokollabweichungen im CSR.</li> <li>• Der Modellierungsansatz der DoR wurde, aufgrund von Erkenntnissen aus der AURA3-Studie, von einem 3-faktoriellen Modellvergleich in ein Lognormal-Modell geändert.</li> <li>• Es werden lediglich Baseline ctDNA-Daten im CSR gezeigt. Post-Baselinedaten waren Teil der explorativen Fragestellungen, die nicht länger für den CSR benötigt werden.</li> <li>• Die Subgruppe „Anzahl der ZNS-Läsionen“ zur Baseline (1-3 vs. &gt;3) wird dem ZNS-Analyseset (ZNS-Subpopulation) hinzugefügt, da sie potentiell von klinischem Interesse ist.</li> </ul> <p><b>Änderungen der Analysen nach dem 03.02.2017 und vor dem 12.06.2017 (DCO1)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Zensurierung von Patienten der PFS-Sensitivitätsanalyse (Evaluation-Time Bias), die noch an der Studie teilnehmen und die Studienmedikation erhalten, erfolgt nicht an Tag 1, sondern zum DCO. Dies gibt den Anspruch der Sensitivitätsanalyse besser wieder.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Interaktionstest zur Analyse des PFS inkludiert mehr Kovariaten als im SAP angegeben, da ein globaler PFS-Subgruppeninteraktionstest mit weiteren prädefinierten Subgruppen robuster ist.</li> <li>• Die Zensierung für Postprogressionsendpunkte wird zum Zeitpunkt des Gesamtüberlebens und nicht zum DCO vorgenommen (Zeit bis Therapieabbruch, Zeit bis zum Therapieabbruch eines jedweden EGFR-TKI).</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse werden bis 28 Tage nach Beenden der Studienmedikation oder bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels in den Osimertinib-Arm erfasst, um eine Inflation der UE im Kontrollarm nach Wechsel zu Osimertinib zu verhindern.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schriftliche Patienteneinwilligung.</li> <li>2. <math>\geq 18</math> Jahre; Patienten aus Japan <math>\geq 20</math> Jahre.</li> <li>3. Pathologisch bestätigtes Adenokarzinom der Lunge (Rezidiv nach vorangegangener Resektion oder neu diagnostiziert in Stadium IIIB/IV). Patienten mit verschiedenen histologischen Ausprägungen waren geeignet, wenn überwiegend das Adenokarzinom histologisch nachgewiesen wurde.</li> <li>4. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC; Patienten nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet.</li> <li>5. Der Tumor weist eine der zwei häufigsten EGFR-TKI sensitiven Mutationen (Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation) des <i>EGFR</i>-Gens auf. Diese kann alleine oder in Kombination mit anderen Mutationen des <i>EGFR</i>-Gens auftreten. Die Testung auf mutationspositive EGFR-Varianten muss von einem zertifizierten (innerhalb der USA), akkreditierten Labor (außerhalb der USA) oder dem Zentrallabor erfolgen.</li> <li>6. Bereitstellung von ungefärbtem, archiviertem Tumormaterial in ausreichender Menge für eine zentrale Testung des EGFR-Mutationsstatus.</li> <li>7. Patienten sind behandlungsnaiv bzgl. des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und sind geeignet zur Erstlinienbehandlung mit Erlotinib oder Gefitinib, ausgewählt durch das jeweilige Studienzentrum. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie, Prüfsubstanzen) war erlaubt, sofern die restlichen Einschlusskriterien erfüllt sind.</li> <li>8. WHO-PS 0 oder 1 ohne Verschlechterung innerhalb der letzten zwei Wochen; die minimale Lebenserwartung beträgt zwölf Wochen.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Mind. eine nicht vorbestrahlte, im Screening nicht biopsierte Läsion, die mittels CT oder MRT präzise ausmessbar und für wiederholte Messungen geeignet ist (zur Baseline <math>\geq 10</math> mm im längsten Durchmesser; Lymphknoten <math>\geq 15</math> mm im Kurzachsendurchmesser).</p> <p>Falls nur eine messbare Läsion existiert, kann sie als Zielläsion verwendet werden, wenn sie nicht vorbestrahlt war und die Messung zur Baseline mind. 14 Tage nach dem Screening durchgeführt wurde.</p> <p>10. Frauen sollten adäquate Verhütungsmethoden anwenden, sollten nicht stillen und ein negativer Schwangerschaftstest muss vor Therapiebeginn vorliegen bzw. ein Nachweis, dass die Frau nicht gebärfähig ist. Eines der folgenden Kriterien muss zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Postmenopausal definiert als &gt;50 Jahre und amenorrhöisch seit mind. zwölf Monaten nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen.</li> <li>○ Frauen &lt;50 Jahre, wenn sie amenorrhöisch seit mind. zwölf Monaten nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen sind und LH und FSH im postmenopausalen Bereich liegen.</li> <li>○ Dokumentierte irreversible chirurgische Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, nicht aber Tubenligatur.</li> </ul> <p>11. Zustimmung männlicher Patienten zur Anwendung von Barrierekontrazeptionsmethoden, z.B. Kondomen.</p> <p>12. Für den Einbezug in optionale genetische Studien ist eine Einwilligung des Patienten nötig. Bei fehlender Einwilligung zur Teilnahme an explorativen oder genetischen Studien hat dies keine Auswirkung auf andere Aspekte der Studie.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Involviert in die Planung und Durchführung der Studie (trifft sowohl auf Mitarbeiter von AstraZeneca als auch Mitarbeiter der Studienzentren zu).</li> <li>2. Folgende Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine systemische Antikrebstherapie indiziert für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC (inkludiert eine Chemotherapie, Biologika, Immuntherapeutika oder jegliche Prüfsubstanzen).</li> <li>○ Ein vorheriger EGFR-TKI.</li> <li>○ Eine größere Operation (außer vaskulärer Port) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Studienmedikation.</li> <li>○ Strahlentherapie bei mehr als 30% des Knochenmarks oder Weitefeld-Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen vor der ersten Studienmedikation.</li> <li>○ Einnahme von Medikamenten oder pflanzlichen Ergänzungsstoffen, die CYP3A4 induzieren. Die Einnahme muss spätestens eine Woche vor der ersten Studienmedikation beendet werden.</li> <li>○ Alternative Heilmethoden.</li> <li>○ Eine Prüfsubstanz innerhalb der fünffachen Halbwertszeit der Prüfsubstanz oder einer ihrer Komponenten.</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Jegliches Vorliegen anderer aktiver maligner Entartungen, die einer Therapie bedürfen, innerhalb von zwei Jahren vor Erhalt der ersten Studienmedikation.</li> <li>4. Bestehende Toxizität, die aus einer vorangegangenen systemischen Therapie (z.B. adjuvante Chemotherapie) resultiert, mit CTCAE Grad &gt;1 (Ausnahme Alopezie und chemotherapieinduzierte Neuropathie Grad 2) bei Gabe der ersten Studienmedikation.</li> <li>5. Rückenmarkskompression oder symptomatische und instabile Hirnmetastasen, es sei denn, die jeweilige Therapie ist abgeschlossen, die Patienten werden nicht mit Steroiden behandelt und weisen einen stabilen neurologischen Status für wenigstens zwei Wochen nach der jeweiligen Therapie und Steroidbehandlung auf.</li> <li>6. Evidenz einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung, inklusive unkontrollierter Hypertonie und aktiver Blutungsneigung, die nach Meinung des Prüfarztes eine Studienteilnahme unmöglich macht oder die Compliance gefährden würde, oder einer aktiven Infektion (inklusive Hepatitis B, Hepatitis C und HIV). Eine aktive Infektion umfasst jegliche Infektionen bei Patienten, die eine intravenöse antiinfektive Behandlung erhalten. Die aktive Hepatitis B-Infektion inkludiert mind. alle Patienten, die HbsAg-positiv (serologischer Nachweis) sind. Eine Untersuchung auf chronische Erkrankungen ist dagegen nicht erforderlich.</li> <li>7. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit das Prüfpräparat zu schlucken oder vorangegangene signifikante Darmresektion, die eine adäquate Aufnahme von Osimertinib ausschließen.</li> <li>8. Kardiale Kriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mittleres QTc-Intervall &gt;470 ms berechnet aus drei EKG (korrigiert nach Friderica, QTcF).</li> <li>○ Jegliche klinisch auffällige Herzrhythmus-, Überleitungs- oder Morphologiestörungen im Ruhe-EKG (z.B. vollständiger Linksschenkelblock, Herzblock Grad 3 oder Grad 2, PR-Intervall &gt;250 ms).</li> <li>○ Jegliche Faktoren, die das Risiko einer QTc-Verlängerung oder eines arrhythmischen Ereignisses erhöhen (z.B. Herzversagen, Hypokaliämie, kongenitales QT-Syndrom, familiäre Vorgeschichte eines QT-Syndroms oder unerklärlicher plötzlicher Tod erstgradiger Verwandter im Alter &lt;40 Jahre oder Begleitmedikationen, die für eine QT-Intervall-Verlängerung bekannt sind).</li> </ul> </li> <li>9. Anamnese einer vorangegangenen ILD, medikamenten-induzierter ILD, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jede Evidenz einer klinisch aktiven ILD.</li> <li>10. Inadäquate Organ- und Knochenmarksfunktion wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl &lt;1,5x10<sup>9</sup>/L.</li> <li>○ Thrombozyten &lt;100x10<sup>9</sup>/L.</li> <li>○ Hämoglobin &lt;90 g/L.</li> <li>○ Alaninaminotransferase &gt;2,5x des ULN wenn keine nachweisbaren Lebermetastasen vorliegen oder &gt;5xULN bei Lebermetastasen.</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspartataminotransferase 2,5xULN wenn keine nachweisbaren Lebermetastasen vorliegen oder &gt;5xULN bei vorhandenen Lebermetastasen.</li> <li>○ Gesamtbilirubin &gt;1,5xULN wenn keine Lebermetastasen vorliegen oder &gt;3xULN bei Morbus Gilbert (unkonjugierte Hyperbilirubinämie) oder Lebermetastasen.</li> <li>○ Kreatinin &gt;1,5xULN bei einer Kreatinin-Clearance von &lt;50 ml/min (gemessen oder berechnet nach Cockcroft-Gault); Nachweis der Kreatinin-Clearance nur erforderlich, wenn Kreatinin 1,5xULN.</li> </ul> <p>11. Stillende Frauen.</p> <p>12. Bekannte Hypersensibilität gegenüber aktive oder inaktive Osimertinib-Wirkstoffträger (oder strukturverwandten Substanzen).</p> <p>13. Gemäß ärztlicher Einschätzung erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Vorgaben des Studienprotokolls nicht einhält.</p> <p>14. Zusätzliche Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit optionalen genetischen Zusatzuntersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorangegangene allogene Knochenmarkstransplantation.</li> <li>○ Nicht leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen nach Probennahme.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>132 Studienzentren in 29 Ländern:  Australien (7), Belgien (2), Brasilien (1), China (4), Deutschland (6), Frankreich (6), Israel (3), Italien (7), Japan (18), Kanada (5), Malaysia (3), Philippinen (2), Polen (5), Portugal (4), Rumänien (1), Russland (3), Schweden (1), Schweiz (3), Spanien (8), Südkorea (7), Taiwan (5), Thailand (6), Tschechien (1), Türkei (1), UK (4), Ukraine (3), Ungarn (3), USA (11), Vietnam (2).</p> <p>Zusätzlich wurden Patienten für die China Extension Cohort in 17 weiteren Studienzentren in China eingeschlossen.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Gruppe A: Prüfsubstanz sowie Placebo (Double-Dummy-Verfahren)</b>  Osimertinib (p.o.) 80 mg und Erlotinib- bzw. Gefitinib-Dummy (Komparator-passendes Placebo) (p.o.) einmal täglich.</p> <p><b>Gruppe B: Kontrolle sowie Placebo (Double-Dummy-Verfahren)</b>  Erlotinib (p.o.) 150 mg oder Gefitinib (p.o.) 250 mg sowie Osimertinib-Dummy (Osimertinib-passendes Placebo) (p.o.) einmal täglich.</p> <p>Ein Behandlungszyklus wird als Zeitraum von 21 Tagen definiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS erhoben durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.1); Sensitivitätsanalyse erhoben via BICR nach RECIST-Kriterien (Version 1.1): Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)) oder Tod aus jeglichen Gründen ohne Nachweis einer Krankheitsprogression, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit Osimertinib abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Patienten, die keine Krankheitsprogression erlitten oder zum Zeitpunkt der Analyse verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) zensiert.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse des PFS nach Patientenpopulationen erhoben durch den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien (Version 1.1): Positiver (bzw. negativer) T790M-EGFR-Mutationsstatus vor Behandlungsbeginn, Vorhandensein von Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen, Vorhandensein von Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen detektierbar in ctDNA.</li> <li>• ORR: Prozentualer Anteil von randomisierten Patienten mit wenigstens einmaligem PR oder CR. Die Daten wurden gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder letzter dokumentierter Studienvsiste ohne das Vorliegen einer Krankheitsprogression erhoben. Jegliches CR oder PR, das erst während einer nachfolgenden Antikrebstherapie aufgetreten ist, wurde nicht in die Berechnung der ORR inkludiert.</li> <li>• DoR: Zeit ab dem ersten dokumentierten und bestätigten Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder Tod. Das Ende des Ansprechens sollte mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder des Todes übereinstimmen. Der Zeitpunkt des initialen Ansprechens wird spätestens als der Zeitpunkt definiert, an dem CR oder PR bei einer Studienvsiste festgestellt werden können.</li> <li>• DCR: Prozentualer Anteil von Patienten mit einem BOR von CR, PR oder SD über einen Zeitraum von <math>\geq 6</math> Wochen vor jeglichem Auftreten einer PD (<math>\pm 7</math> Tage des entsprechenden Besuchs des Studienzentrums).</li> <li>• Tumorverkleinerung: Absolute und prozentuale Veränderung der Tumorgröße (gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)) zur Baseline. Die Tumorgröße stellt die Summe des längsten Durchmessers der Läsion dar.</li> <li>• OS: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten mit unbekanntem Status wurden zensiert basierend auf dem letzten Datum, an dem sie noch lebten.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZNS-Progression (ZNS-Subpopulation): Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression/ Auftauchen der ZNS-Metastase (gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)) oder Tod aus jeglichen Gründen basierend auf dem Vorliegen von ZNS-Metastasen bei Studienbeginn.</li> <li>• PK: Plasmakonzentrationen von Osimertinib sowie dessen Metaboliten AZ5104 und AZ7550 0,5-2 h sowie 3-5 h nach Verabreichung von Osimertinib an Tag 1 des ersten Zyklus sowie jedem darauffolgenden Zyklus (einschl. Zyklus 13).</li> <li>• Krankheitsassoziierte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Skalen des EORTC QLQ-LC13 und des EORTC QLQ-C30 Fragebogens.</li> <li>• Patientenzufriedenheit: Auswertung des CTSQ-16 Fragebogens.</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operationalisiert durch die Erfassung unerwünschter Ereignisse, deren Kodierung gemäß MedDRA und Einteilung in Schweregrade gemäß CTCAE Version 4.03.</li> <li>• Klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse</li> <li>• Vitalparameter, physische Untersuchung, Körpergewicht</li> <li>• Digitales EKG</li> <li>• LVEF</li> <li>• WHO-PS</li> <li>• Augenärztliche Untersuchung</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Gesundheitsversorgung durch das jeweilige Studienzentrum (alle 6 Wochen) während des Behandlungszeitraumes und der Nachbeobachtung zum Langzeitüberleben.</li> <li>• PRO-CTCAE: Die Bewertung der Sicherheit anhand des PRO-CTCAE erfolgte in den Ländern, für die linguistisch validierte Versionen des PRO-CTCAE verfügbar waren (Versionen: englisch, deutsch, japanisch, spanisch).</li> <li>• PFS2: Zeit ab Randomisierung bis zur symptomatischen oder radiologischen Krankheitsprogression oder Tod aus jeglichen Gründen unter einer Folgetherapie nach der ersten dokumentierten Krankheitsprogression, die für den Endpunkt PFS erhoben wurde.</li> <li>• TFST: Zeit ab Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod.</li> <li>• TSST: Zeit ab Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Folgende Postprogressionsendpunkte wurden ebenfalls analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fortführung der randomisierten Behandlung nach Progression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (vom Prüfarzt erhoben); TDT; Bestes Ansprechen in der ersten Folgetherapie; Zeit bis zur Folgetherapie; Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieabbruch eines jedweden EGFR-TKI oder Tod.</li> </ul> </li> <li>• Potentielle Zusammenhänge zwischen PFS2, nachfolgender Behandlung, Änderung der Symptomatik und OS.</li> <li>• Biomarkerstudien: Vergleich des EGFR-Mutationsstatus zwischen Tumor-DNS und ctDNA.</li> <li>• Übereinstimmung des EGFR-Mutationsstatus in Tumorbiopsien zu Studienbeginn zwischen akkreditierter Testung der Studienzentren und zentraler cobas® Testung.</li> <li>• Präspezifizierte ZNS BICR Analysen (ZNS-Subpopulation) zur Wirksamkeit: Beurteilung der Wirksamkeit von Osimertinib auf ZNS-Metastasen (PFS, ORR, DoR, DCR, ORR bezogen auf cFAS bzw. cEFR)</li> <li>• Einfluss von potentiell prognostischen Markern zur Baseline (z.B.: Tumorstatus, PS, Geschlecht, LDH)</li> <li>• PK: Korrelation der PK mit anderen primären, sekundären und explorativen Endpunkten in Patienten des Osimertinib-Arms.</li> <li>• Pharmakogenetik: Korrelation von Polymorphismen mit der jeweiligen PK, Pharmakodynamik, Sicherheit und Ansprechen beider Studienarme.</li> <li>• Relevante genetische Marker und proteomische Marker (nicht beschränkt auf EGFR-Mutationen, HER2 und cMET).</li> <li>• Zusammenhang zwischen der PK und Serummarkern.</li> <li>• Biomarkerstudien: Zusammenhang zwischen positiven T790M-EGFR-Befunden in ctDNA und Zeit bis zur Krankheitsprogression im Kontrollarm.</li> <li>• Vergleich des Mutationsstatus zu Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression in Plasmaproben (ctDNA) und Tumorbiopsien.</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden patientenrelevanter Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung des Tumorstatus und potentieller ZNS-Metastasen mittels CT oder MRT ab Baseline alle sechs Wochen (±1 Woche) bis zur Krankheitsprogression oder bis zu 18 Monate nach Therapiebeginn. Nachfolgend alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression. Beurteilung des Ansprechens gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Radiologen/Prüfarzt sowie BICR.</li> <li>• Erhebung des Gesamtüberlebens ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten mit unbekanntem Lebensstatus werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie lebten zensiert.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung tumor- und therapieassoziierter Symptome mittels EORTC QLQ-LC13 zuerst wöchentlich in den ersten sechs Behandlungswochen, dann alle drei Wochen bis zur zweiten Krankheitsprogression. gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptome mittels EORTC QLQ-C30 alle sechs Wochen bis zur zweiten Krankheitsprogression. Bei jeder Erhebung wurde die Veränderung im Vergleich zur Baseline für jedes Symptom/jede Skala berechnet und wie folgt eingestuft: <u>EORTC QLQ-LC13</u> Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mind. fünf Punkte. Die Veränderung wurde als „verbessert“ (<math>\leq -5</math> Punkte), „verschlechtert“ (<math>\geq +5</math> Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. <u>EORTC QLQ-C30</u> Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mind. zehn Punkte. Hinsichtlich der Symptomskalen wurde eine Veränderung als „verbessert“ (<math>\leq -10</math> Punkte), „verschlechtert“ (<math>\geq +10</math> Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. Bezogen auf die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitszustand wurde eine Veränderung als „verschlechtert“ (<math>\leq -10</math> Punkte), „verbessert“ (<math>\geq +10</math> Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft.</li> <li>• Erfassung der patientenindividuellen Therapiezufriedenheit mittels CTSQ-16 drei sowie sechs Wochen nach Gabe der ersten Studienmedikation.</li> <li>• Erfassung unerwünschter Ereignisse ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Ende einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase nach Absetzen der Studienmedikation kodiert mittels MedDRA und CTCAE.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In Abschnitt 5.1.1 und 8.4.1 des Studienprotokolls wurde die DCR zu den Endpunkten gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) zur Vervollständigung aufgenommen.</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><b>Fallzahlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 90% Power bei der Analyse des primären Zielkriteriums beim Vorliegen von 359 Ereignissen.</li> <li>• 2-seitiges 5%-Signifikanzlevel bei der Annahme einer HR von 0,71.</li> <li>• Annahme: 530 Patienten erforderlich.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Primäranalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Primäranalyse für PFS war geplant für den Zeitpunkt, wenn etwa 359 Progressionsereignisse (bei 530 randomisierten Patienten) vorliegen (entspricht etwa 65% Datenreife).</li> </ul> <p><b>Interimsanalysen</b></p> <p>Es wurden zwei Analysen des OS geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Datenschnitt der ersten Analyse für OS erfolgt zum Zeitpunkt der Primäranalyse für PFS</li> <li>Zweite Analyse für OS, wenn eine Datenreife von etwa 60% (ca. 334 Todesfälle) vorliegt.</li> </ul> <p><b>Studienabbruch</b></p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch war aufgrund folgender Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entscheidung des Patienten.</li> <li>Einschlusskriterien nicht erfüllt.</li> <li>Tod.</li> <li>Lost-to-Follow-up</li> </ul> <p><b>Therapieabbruch</b></p> <p>Ein vorzeitiger Therapieabbruch war ergänzend aufgrund folgender Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entscheidung des Patienten.</li> <li>Unerwünschtes Ereignis.</li> <li>Schwangerschaft.</li> <li>Schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll.</li> <li>Behandlung wurde fehlerhaft begonnen.</li> <li>Objektive Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) oder es liegt kein klinischer Nutzen mehr für den Patienten vor.</li> <li>Korneale Ulzeration oder ILD.</li> </ul>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nutzung eines IWRS oder IVRS.</li> </ul>
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten wurden stratifiziert basierend auf dem EGFR-Mutationsstatus (Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen) und nach Ethnie (asiatisch oder nicht-asiatisch).</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zuteilung der Studienteilnehmer durch ein IWRS oder IVRS.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Aufnahme der Studienteilnehmer erfolgte in den jeweiligen Studienzentren.</li> <li>Die Wahl der Kontrolle erfolgte zentrenweise je nach Marktzulassung von Erlotinib oder Gefitinib in dem jeweiligen Land bzw. nach Präferenz des jeweiligen Studienzentrums.</li> <li>Aufteilung der Patienten in den jeweiligen Studienarm durch ein IWRS- oder IVRS-System.</li> </ul>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) <u>Probanden</u> Verblindet</p> <p>b) <u>Behandler</u> Verblindet</p> <p>c) <u>Ermittler der Zielgrößen</u> Verblindet*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Verblindung erfolgte mithilfe von aktiv wirksamem Osimertinib in Tablettenform sowie einem Komparatorpassenden Placebo im Osimertinib-Arm der Studie. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten eine aktiv wirksame Vergleichstherapie in Tablettenform (Erlotinib oder Gefitinib) sowie Osimertinib-passendes Placebo. Aktiv wirksame und Placebotabletten unterschieden sich nicht in Verpackungseinheit oder Aussehen (Double-Dummy-Studie).</li> </ul> <p>*Nach Krankheitsprogression war eine Entblindung des Patienten (die Zuteilung des Patienten zur Prüfmedikation konnte durch den Prüfarzt eingesehen werden) möglich, um Patienten unter Kontrolle (Erlotinib oder Gefitinib) eine Folgetherapie mit Osimertinib zu ermöglichen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Interventionen lagen in beiden Armen in Tablettenform vor. Die Gabe erfolgte jeweils einmal täglich. Die aktiv wirksame Tablette sowie die Placebotablette unterscheiden sich nicht im Aussehen und wurden in einer identischen Verpackung ausgegeben, um die Verblindung sicherzustellen.</li> </ul>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FAS: Definiert als alle Patienten, die in der globalen Rekrutierungsphase randomisiert wurden. Patienten in China, die nach der globalen Rekrutierungsphase randomisiert wurden, sind nicht im FAS enthalten.</li> <li>cFAS (Untergruppe des FAS): Definiert als alle randomisierten Patienten, die zum Screening/zur Baseline auf ZNS-Metastasen untersucht wurden und bei denen von einem unabhängigen Neuroradiologen (CNS BICR) mind. eine nicht-messbare und/oder messbare ZNS-Läsion zur Baseline festgestellt wurde.</li> <li>eEFR (Untergruppe des cFAS): Definiert als alle randomisierten Patienten, die zum Screening/zur Baseline auf ZNS-Metastasen untersucht wurden und bei denen von einem unabhängigen Neuroradiologen (CNS BICR) mind. eine messbare ZNS-Läsion zur Baseline festgestellt wurde.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• SAS: Definiert als alle Patienten, die vor Ende der globalen Rekrutierungsphase rekrutiert wurden, mind. eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und für die Daten nach dieser Gabe zur Verfügung standen. Patienten in China, die nach der globalen Rekrutierungsphase randomisiert wurden, sind nicht im SAS enthalten.</li> <li>• PK-Analyseset: Definiert als Patienten des FAS mit Behandlung mit Osimertinib, für die mind. eine messbare PK-Konzentration zum relevanten Datum, Zeitpunkt und mit der relevanten Dosierung (inkl. Daten über mind. zwei vorangehende Tage) vorliegt.</li> <li>• EGFR-Analyseset: Definiert als alle Patienten des FAS, die eine zentral bestätigte Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation tragen.</li> </ul> <p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach Ethnie (asiatisch oder nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus (Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen).</li> <li>○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch U und V Statistik.</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve.</li> <li>○ PFS wurde weiterhin durch Sensitivitätsanalysen (Quantitative Interactions, Ascertainment Bias, Evaluation-Time Bias, Attrition Bias) untersucht.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS nach Patientenpopulationen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population</li> <li>○ Nutzung eines Cox-Proportional Hazards Modells für die Subgruppen: Positiver (bzw. negativer) T790M-Mutationsstatus vor Behandlungsbeginn, Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen, Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen in ctDNA.</li> <li>○ Deskriptiver Vergleich zwischen den Armen mit OR, zugehörigem 95%-KI und 2-seitigem p-Wert.</li> </ul> </li> <li>• ORR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Deskriptiver Vergleich zwischen den Armen durch ein logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Ethnie (asiatisch oder nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus (Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen) mit OR, zugehörigem 95%-KI und 2-seitigem p-Wert.</li> </ul> </li> <li>• DoR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Schätzung der Expected DoR (Produkte aus dem Anteil der Patienten mit Ansprechen und der durchschnittlichen DoR).</li> <li>○ Vergleich zwischen den Therapiearmen anhand des Verhältnisses zwischen den Expected DoR durch Lognormalverteilung.</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Deskriptiver Vergleich mithilfe logistischer Regression stratifiziert nach Ethnie (asiatisch oder nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus (Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen) mit OR, zugehörigem 95%-KI und 2-seitigem p-Wert.</li> </ul> </li> <li>• Tumorverkleinerung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Vergleich zwischen den Armen durch Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Kovariaten Ethnie (asiatisch oder nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus (Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen) mit LS-Mittelwertdifferenz, 95%-KI und p-Wert.</li> </ul> </li> <li>• OS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach Ethnie (asiatisch oder nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus (Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen).</li> <li>○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch U und V Statistik.</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve.</li> </ul> </li> <li>• Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) zur Schätzung der durchschnittlichen Veränderung der Symptom-Scores zur Baseline</li> </ul> </li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>PFS wurde durch die folgenden Subgruppenanalysen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich).</li> <li>• Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch).</li> <li>• Alter beim Screening (&lt;65 Jahre vs. ≥65 Jahre).</li> <li>• Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein).</li> <li>• Raucherstatus (ja vs. nein).</li> <li>• WHO-PS zur Baseline (0 vs. 1).</li> <li>• T790M-EGFR-Mutationsstatus vor Beginn der Studienmedikation (positiv vs. negativ).</li> <li>• EGFR-Mutationsstatus (Exon 19 Deletionen vs. Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen).</li> <li>• EGFR-Mutationsstatus (ctDNA) (ja vs. nein).</li> <li>• Im Zentrallabor bestätigter EGFR-Mutationsstatus.</li> </ul> <p>Der Behandlungseffekt wurde in jeder Subgruppe durch ein Cox-Proportional Hazards Modell untersucht.</p> <p><b>Weitere Analysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZNS BICR Analyse zur Wirksamkeit (ZNS-Subpopulation: cFAS- und cEFR-Population).</li> <li>• China Extension Cohort (Patienten, die in China randomisiert wurden).</li> </ul> <p>Zu diesen Teilpopulationen liegen Baselinecharakteristika sowie weitere Analysen vor.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Osimertinib: n = 279 Kontrolle (Erlotinib oder Gefitinib): n = 277 b) Osimertinib: n = 279 Kontrolle (Erlotinib oder Gefitinib): n = 277 (Erlotinib n = 94; Gefitinib n = 183) c) Osimertinib: n = 279 Kontrolle (Erlotinib oder Gefitinib): n = 277
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Erster Datenschnitt (DCO1: 12.06.2017)</b> <u>A: Osimertinib</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 0</li> <li>• Behandlungsabbruch (DCO1): n = 138 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitsprogression: n = 87</li> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n = 36</li> <li>○ Patientenentscheidung: n = 12</li> <li>○ Schwere Protokollverletzung: n = 0</li> <li>○ Andere Gründe: n = 3</li> </ul> </li> </ul> <u>B: Kontrolle (Erlotinib oder Gefitinib)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 0</li> <li>• Behandlungsabbruch: n = 213 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitsprogression: n = 151</li> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n = 50</li> <li>○ Patientenentscheidung: n = 8</li> <li>○ Schwere Protokollverletzung: n = 1</li> <li>○ Andere Gründe: n = 3</li> </ul> </li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Behandlung des ersten Patienten: 19.02.2015 Beginn der Behandlung des letzten Patienten: 11.03.2016 Nachbeobachtung: DCO1 am 12.06.2017
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die FLAURA-Studie ist noch nicht beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan FLAURA sowie Publikation Soria et al. (2017) (2-5).		

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

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

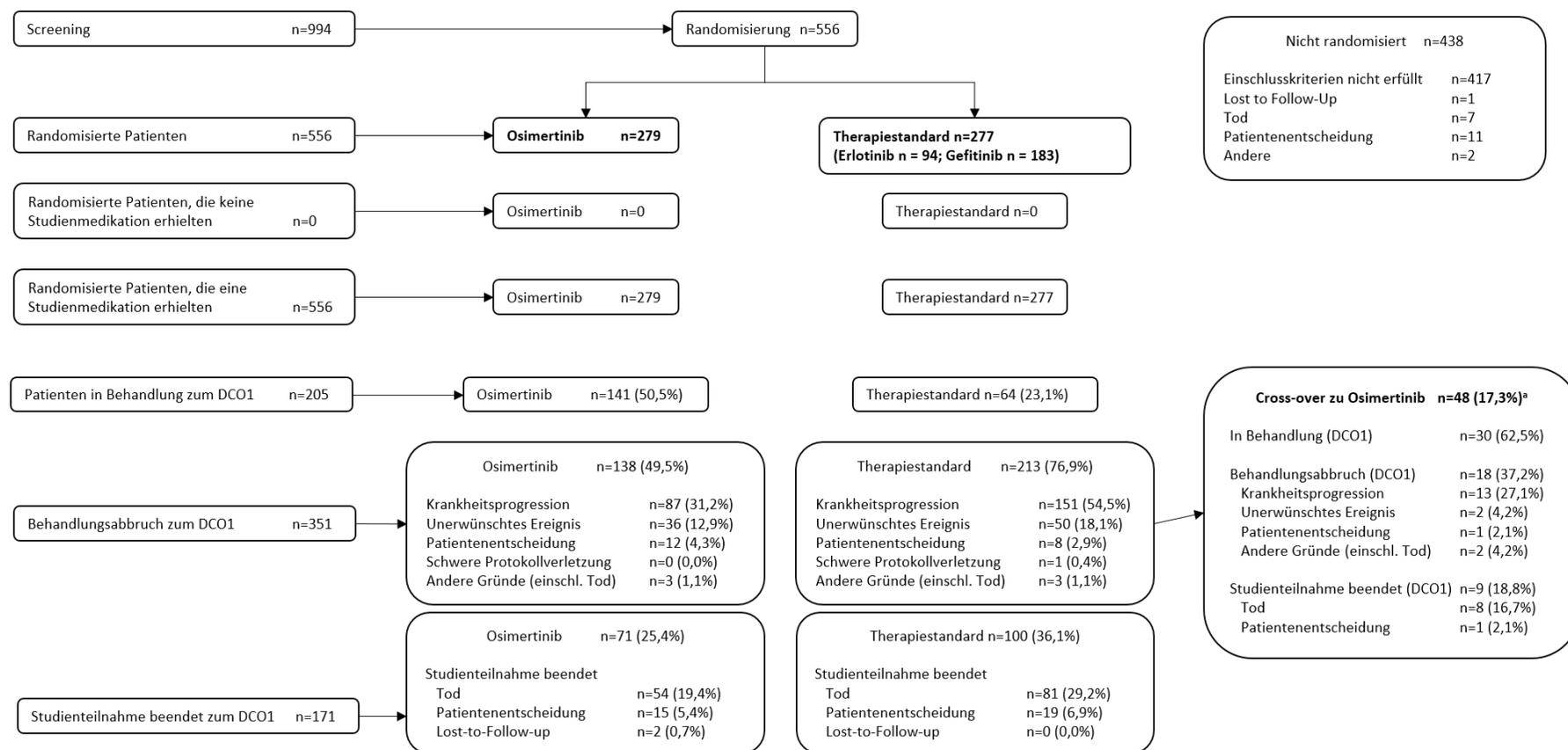


Abbildung 4-44: Patientenfluss der FLAURA-Studie; DCO1: 12.06.2017

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

a: Nach Bestätigung einer Krankheitsprogression via BICR.

Quelle: modifiziert nach AstraZeneca Pharmaceuticals LP (4).

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FLAURA (D5160C00007)

**Studie: FLAURA (D5160C00007)**

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (4)	A
Studienprotokoll (3)	B
Statistischer Analyseplan (2)	C
Vollpublikation Soria et al. 2017 (5)	D

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

A, B, C, D

Begründung: Es handelt sich um eine randomisierte, vergleichende Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

\_\_\_\_\_

A, B, C, D

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Begründung: Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja\*     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Begründung: Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie. Die behandelnden Personen waren bezüglich der Behandlung verblindet.

\* Nach Krankheitsprogression konnte die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation durch den Prüfarzt eingesehen werden, um Patienten im Kontrollarm (Erlotinib oder Gefitinib) eine Folgetherapie mit Osimertinib zu ermöglichen.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Die FLAURA-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase III-Vergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat erzeugt worden. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zufällig, sodass der Einfluss potentieller Störgrößen ausgeschlossen werden konnte. Die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Beim Vergleich der Studiendokumente fanden sich darüber hinaus keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Ergebnisse der FLAURA-Studie würden sich bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage nicht verändern, da keine relevante Verzerrung vorliegt. Insgesamt kann das Verzerrungspotenzial somit als niedrig eingestuft werden.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja\*       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

\*Nach Krankheitsprogression konnte die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation durch den Prüfarzt eingesehen werden, um Patienten im Kontrollarm (Erlotinib oder Gefitinib) eine Folgetherapie mit Osimertinib zu ermöglichen.

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

---

A, B, C, D

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

A, B, C, D

---

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

ja       nein

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

---

A, B, C, D

---

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Kontrollarms mit einer T790M-Resistenzmutation eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten. Dafür konnte der Prüfartz die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation einsehen. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine Folgetherapie mit Osimertinib. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms eine Folgetherapie mit Osimertinib. Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte verblindet durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich via BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Sensitivitätsanalyse). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.

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

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja\*     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

\*Nach Krankheitsprogression konnte die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation durch den Prüfarzt eingesehen werden, um Patienten im Kontrollarm (Erlotinib oder Gefitinib) eine Folgetherapie mit Osimertinib zu ermöglichen.

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Kontrollarms mit einer T790M-Resistenzmutation eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten. Dafür konnte der Prüfarzt die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation einsehen. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine Folgetherapie mit Osimertinib. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms eine Folgetherapie mit Osimertinib. Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Zeit bis zum zweiten Progress****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja\*     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

\*Nach Krankheitsprogression konnte die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation durch den Prüfarzt eingesehen werden, um Patienten im Kontrollarm (Erlotinib oder Gefitinib) eine Folgetherapie mit Osimertinib zu ermöglichen.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

A, B, C, D

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

A, B, C, D

---

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

ja     nein

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

---

A, B, C, D

---

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Kontrollarms mit einer T790M-Resistenzmutation eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten. Dafür konnte der Prüfarzt die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation einsehen. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine Folgetherapie mit Osimertinib. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

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

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Zeit bis zum zweiten Progress wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms eine Folgetherapie mit Osimertinib. Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum zweiten Progress als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Objektive Ansprechrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

**A, B, C, D**

---

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich via BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Sensitivitätsanalyse). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.

**Endpunkt: Krankheitskontrollrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

**A, B, C, D**

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

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

---

**A, B, C, D**

---

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

---

**A, B, C, D**

---

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

---

**A, B, C, D**

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich via BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Sensitivitätsanalyse). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.

**Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-LC13; EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja\***       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

\*Nach Krankheitsprogression konnte die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation durch den Prüfarzt eingesehen werden, um Patienten im Kontrollarm (Erlotinib oder Gefitinib) eine Folgetherapie mit Osimertinib zu ermöglichen.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

A, B, C, D

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Kontrollarms mit einer T790M-Resistenzmutation eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten. Dafür konnte der Prüfarzt die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation einsehen. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine Folgetherapie mit Osimertinib. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch die Analyse der Symptomatik bis zur Woche 36 im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Symptomatik wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms eine Folgetherapie mit Osimertinib. Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja\*  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Double-Dummy Studie.

\*Nach Krankheitsprogression konnte die Zuteilung des Patienten zur jeweiligen Prüfmedikation durch den Prüfarzt eingesehen werden, um Patienten im Kontrollarm (Erlotinib oder Gefitinib) eine Folgetherapie mit Osimertinib zu ermöglichen.

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Kontrollarms mit einer T790M-Resistenzmutation eine Folgetherapie mit Osimertinib erhalten. Dafür konnte der Prüfarzt die Zuteilung des jeweiligen Patienten zur Prüfmedikation einsehen. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms auf diesem oder anderem Wege eine Folgetherapie mit Osimertinib. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis zur Woche 36 im Kontrollarm in einem limitierten Ausmaß überschätzt sein könnte (71). Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen, da es sich beim Therapiewechsel von einem EGFR-TKI in der Erstlinie auf Osimertinib nach vorangegangener Progression aufgrund der T790M-Resistenzmutation um eine bereits zugelassene, vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete und durch Leitlinien empfohlene Standardtherapie für diese Patienten handelt (6, 72-76).

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Bis zum vorliegenden Datenschnitt erhielten 62 Patienten des Kontrollarms eine Folgetherapie mit Osimertinib. Insgesamt wird jedoch nicht von einer Verzerrung durch den Therapiewechsel ausgegangen und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

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

---

A, B, C, D

---

Da die mediane Behandlungsdauer bis zum vorliegenden Datenschnitt im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm deutlich länger ist (Osimertinib 16,20 Monate vs. Kontrollarm 11,53 Monate), könnte die Analyse der naiven Häufigkeit zuungunsten von Osimertinib verzerrt sein. Daher wurden expositionszeitadjustierte Analysen (Überlebenszeitanalysen: Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses) durchgeführt. Des Weiteren kann eine informative Zensierung der Daten nicht ausgeschlossen werden, da nur bis zum Behandlungsende (+28 Tage) und nicht darüber hinaus unerwünschte Ereignisse in die Analyse eingegangen sind.

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Da die mediane Behandlungsdauer bis zum vorliegenden Datenschnitt im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm deutlich länger ist (Osimertinib 16,20 Monate vs. Kontrollarm 11,53 Monate), könnte die Analyse der naiven Häufigkeit zuungunsten von Osimertinib verzerrt sein. Daher wurden expositionszeitadjustierte Analysen (Überlebenszeitanalysen: Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses) durchgeführt. Des Weiteren kann eine informative Zensierung der Daten nicht ausgeschlossen werden, da nur bis zum Behandlungsende (+28 Tage) und nicht darüber hinaus unerwünschte Ereignisse in die Analyse eingegangen sind. Insgesamt wird jedoch nicht von einer generellen Verzerrung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ausgegangen.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

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

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven**

**Übersetzungsverzeichnis der englischen Begriffe in Anhang G**

<b>Englischer Begriff</b>	<b>Übersetzung</b>
Abdominal Pain	abdominale Schmerzen
AE	unerwünschte Ereignisse
AE CTCAE Grade $\geq 3$	unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq 3$
AE leading to discontinuation	Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen
AE of special interest	unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Gruppenebene
Age at screening	Alter beim Screening
Alanine aminotransferase increased	Alaninaminotransferase erhöht
Alopecia	Alopezie
Anaemia	Anämie
Anorexia	Anorexie
Aspartate aminotransferase increased	Aspartataminotransferase erhöht
Asthenia	Kraftlosigkeit
AZD9291	Osimertinib
Back pain	Rückenschmerzen
Blood and lymphatic system disorders	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Cardiac disorders	Herzerkrankungen
Cardiac effects (QT)	kardiale Effekte (QT)
Cardiac effects (cardiac failure)	kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)
CNS metastasis	ZNS-Metastasen bei Einschluss
Constipation	Verstopfung
Cough	Husten
Decreased appetite	Appetitverlust
Dermatitis acneiform	Dermatitis acneiform
Deterioration	Verschlechterung
Diarrhoea	Diarrhö
Drug-induced liver injury	arzneimittelinduzierte Leberschädigung
Dry mouth	trockene Mundschleimhaut
Dry skin	trockene Haut
Dyspnoea	Dyspnoe
Ear and labyrinth disorders	Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths
EGFR mutation	EGFR-Mutation
EGFR by ctDNA	EGFR-Status in ctDNA
Endocrine disorders	endokrine Erkrankungen

Englischer Begriff	Übersetzung
Eye disorders	Augenerkrankungen
Fatigue	Fatigue
Frequency	Häufigkeit
Gastrointestinal disorders	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Gender	Geschlecht
General disorders and administration site conditions	allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Electrocardiogram QT prolonged	EKG (Verlängerung des QT-Intervalls)
Haemorrhages	Blutungen
Headache	Kopfschmerz
Hepatic	Leber (hepatisch)
Hepatobiliary disorders	Leber- und Gallenerkrankungen
Hepatic function abnormal	Leberfunktion gestört
ILD and pneumonitis	ILD und Pneumonitis
Immune system disorders	Erkrankungen des Immunsystems
Infections and infestations	Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Interstitial lung disease	ILD (interstitielle Lungenerkrankung)
Injury, poisoning and procedural complications	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Investigations	Untersuchungen
Metabolism and nutrition disorders	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Nail Effects	Nageleffekte
Nausea	Übelkeit
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Nervous system disorders	Erkrankungen des Nervensystems
Number of patients at risk	Anzahl an Patienten unter Risiko
Ocular effects	Augeneffekte
Pain in Arm or Shoulder	Schmerzen im Arm oder in der Schulter
Paronychia	Paronychie
Physical Functioning	körperliche Funktion
Pleural effusion	Pleuraerguss
Psychiatric disorders	psychiatrische Erkrankungen
Pneumonia	Pneumonie
Pneumonitis	Pneumonitis

Englischer Begriff	Übersetzung
Preferred term	bevorzugter Begriff
Progression-Free Survival	progressionsfreies Überleben
Pruritus	Juckreiz
Pulmonary embolism	Lungenembolie
Pyrexia	Pyrexie
Race	Ethnie
Rash maculo-papular	makulopapulöser Hautausschlag
Region	Region
Renal	Nieren (renal)
Renal and urinary disorders	Erkrankungen der Niere und Harnwege
Reproductive system and breast disorders	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Psychiatric disorders	psychiatrische Erkrankungen
Sepsis	Sepsis
Serious AE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Skin Effects	Hauteffekte
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Smoking history	Raucherstatus
SoC	Erlotinib oder Gefitinib
Stomatitis	Stomatitis
Subgroup analysis	Subgruppenanalyse
System Organ Class (SOC)	Systemorganklasse
Time to First Subsequent Therapy	Zeit bis zur ersten Folgetherapie
Time to First Occurance	Zeit bis zum ersten Auftreten
Time to Symptom Deterioration	Zeit bis zur Verschlechterung
Upper GI tract inflammatory events	Entzündungen im oberen Gastrointestinaltrakt
Upper respiratory tract infection	Infektion der oberen Atemwege
Vascular disorders	Gefäßerkrankungen
Vomiting	Erbrechen
WHO performance status	WHO PS

**Abbildungsverzeichnis Anhang G**

Abbildung 1: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders .....	504
Abbildung 2: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders	504
Abbildung 3: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders .....	505
Abbildung 4: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Endocrine disorders .....	505
Abbildung 5: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders.....	506
Abbildung 6: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders .....	506
Abbildung 7: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions.....	507
Abbildung 8: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders .....	507
Abbildung 9: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Immune system disorders .....	508
Abbildung 10: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations .....	508
Abbildung 11: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications.....	509
Abbildung 12: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Investigations .....	509
Abbildung 13: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders .....	510
Abbildung 14: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders .....	510

Abbildung 15: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps).....	511
Abbildung 16: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Nervous system disorders .....	511
Abbildung 17: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Psychiatric disorders .....	512
Abbildung 18: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders .....	512
Abbildung 19: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders.....	513
Abbildung 20: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders .....	513
Abbildung 21: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders.....	514
Abbildung 22: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders .....	514
Abbildung 23: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased .....	515
Abbildung 24: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Alopecia.....	515
Abbildung 25: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Anaemia.....	516
Abbildung 26: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Aspartate aminotransferase increased .....	516
Abbildung 27: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Constipation.....	517
Abbildung 28: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Cough .....	517

Abbildung 29: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Decreased appetite.....	518
Abbildung 30: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Dermatitis acneiform.....	518
Abbildung 31: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Diarrhoea.....	519
Abbildung 32: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Dry skin.....	519
Abbildung 33: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Dyspnoea.....	520
Abbildung 34: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged.....	520
Abbildung 35: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Fatigue.....	521
Abbildung 36: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Headache.....	521
Abbildung 37: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Nausea.....	522
Abbildung 38: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Paronychia.....	522
Abbildung 39: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Pruritus.....	523
Abbildung 40: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Pyrexia.....	523
Abbildung 41: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular.....	524
Abbildung 42: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis.....	524

Abbildung 43: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection .....	525
Abbildung 44: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Vomiting.....	525
Abbildung 45: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders .....	526
Abbildung 46: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Cardiac disorders .....	526
Abbildung 47: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders.....	527
Abbildung 48: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Endocrine disorders .....	527
Abbildung 49: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders .....	528
Abbildung 50: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions .....	528
Abbildung 51: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders .....	529
Abbildung 52: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Infections and infestations .....	529
Abbildung 53: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications.....	530
Abbildung 54: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Investigations....	530
Abbildung 55: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders .....	531
Abbildung 56: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders .....	531

Abbildung 57: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps).....	532
Abbildung 58: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Nervous system disorders .....	532
Abbildung 59: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Psychiatric disorders .....	533
Abbildung 60: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders.....	533
Abbildung 61: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders.....	534
Abbildung 62: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders .....	534
Abbildung 63: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders.....	535
Abbildung 64: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Vascular disorders .....	535
Abbildung 65: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Diarrhoea .....	536
Abbildung 66: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Drug-induced liver injury .....	536
Abbildung 67: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Dyspnoea .....	537
Abbildung 68: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease .....	537
Abbildung 69: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pleural effusion.....	538
Abbildung 70: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia .....	538

Abbildung 71: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pulmonary embolism.....	539
Abbildung 72: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Sepsis.....	539
Abbildung 73: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Vomiting.....	540
Abbildung 74: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders .....	540
Abbildung 75: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Cardiac disorders .....	541
Abbildung 76: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders .....	541
Abbildung 77: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions .....	542
Abbildung 78: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders.....	542
Abbildung 79: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Infections and infestations .....	543
Abbildung 80: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications .	543
Abbildung 81: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations.....	544
Abbildung 82: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders.....	544
Abbildung 83: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Nervous system disorders .....	545
Abbildung 84: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Psychiatric disorders.....	545

Abbildung 85: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Renal and urinary disorders .....	546
Abbildung 86: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders ..	546
Abbildung 87: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders .....	547
Abbildung 88: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Vascular disorders .....	547
Abbildung 89: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Alanine aminotransferase .....	548
Abbildung 90: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Aspartate aminotransferase .....	548
Abbildung 91: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Diarrhoea .....	549
Abbildung 92: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Drug-induced liver injury .....	549
Abbildung 93: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged.....	550
Abbildung 94: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Hepatic function abnormal .....	550
Abbildung 95: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease .....	551
Abbildung 96: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia .....	551

Abbildung 97: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pneumonitis.....	552
Abbildung 98: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders .....	553
Abbildung 99: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Cardiac disorders .....	553
Abbildung 100: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders .....	554
Abbildung 101: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Endocrine disorders .....	554
Abbildung 102: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Eye disorders.....	555
Abbildung 103: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders.....	555
Abbildung 104: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions .....	556
Abbildung 105: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders .....	556
Abbildung 106: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Infections and infestations .....	557
Abbildung 107: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications.....	557
Abbildung 108: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Investigations .....	558
Abbildung 109: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders .....	558
Abbildung 110: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders .....	559

Abbildung 111: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps).	559
Abbildung 112: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Nervous system disorders .....	560
Abbildung 113: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Psychiatric disorders .....	560
Abbildung 114: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Renal and urinary disorders .....	561
Abbildung 115: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders .....	561
Abbildung 116: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders .....	562
Abbildung 117: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders .....	562
Abbildung 118: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Vascular disorders .....	563
Abbildung 119: [Figure 11.2.46] AE CTCAE Grade $\geq 3$ and frequency $\geq 5\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any PT with CTCAE grade $\geq 3$ and frequency $\geq 5\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased .....	563
Abbildung 120: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain .....	564
Abbildung 121: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Anorexia .....	564
Abbildung 122: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Asthenia .....	565
Abbildung 123: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT) ..	565
Abbildung 124: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (cardiac failure) .....	566
Abbildung 125: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Diarrhoea .....	566
Abbildung 126: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Dry Mouth .....	567

Abbildung 127: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Haemorrhages .....	567
Abbildung 128: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Hepatic .....	568
Abbildung 129: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=ILD and pneumonitis .	568
Abbildung 130: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations .....	569
Abbildung 131: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Nail Effects .....	569
Abbildung 132: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Nausea.....	570
Abbildung 133: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Ocular effects.....	570
Abbildung 134: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Renal .....	571
Abbildung 135: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Skin Effects.....	571
Abbildung 136: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Skin and subcutaneous tissue disorders.....	572
Abbildung 137: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Upper GI tract inflammatory events.....	572
Abbildung 138: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Vomiting .....	573
Abbildung 139: [Figure 11.3.21.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Gender - Pain in Arm or Shoulder Score Deterioration .....	574
Abbildung 140: [Figure 11.3.3.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Gender - Physical Functioning Deterioration.....	575
Abbildung 141: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions..	576
Abbildung 142: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders.....	577
Abbildung 143: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged .....	577

Abbildung 144: [Figure 11.2.24.1] AE CTCAE Grade $\geq 3$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender.....	578
Abbildung 145: [Figure 11.2.45.1] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders.....	579
Abbildung 146: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT).....	580
Abbildung 147: [Figure 11.1.14.1] Time to first subsequent cancer therapy (TFST), Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Subgroup: Age at screening .....	581
Abbildung 148: [Figure 11.3.3.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Age at screening - Appetite Loss Deterioration .....	582
Abbildung 149: [Figure 11.3.3.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Age at screening - Physical Functioning Deterioration .....	582
Abbildung 150: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations .....	583
Abbildung 151: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Pruritus .....	584
Abbildung 152: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations .....	585
Abbildung 153: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of AESI=Upper GI tract inflammatory events .....	586
Abbildung 154: [Figure 11.3.21.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Smoking history - Pain in Arm or Shoulder Score Deterioration .....	587
Abbildung 155: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders.....	588
Abbildung 156: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Dry skin .....	589
Abbildung 157: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Nausea .....	589

Abbildung 158: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Paronychia .....	590
Abbildung 159: [Figure 11.2.10.1] Serious AE Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history .....	590
Abbildung 160: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of AESI=Nausea.....	591
Abbildung 161: [Figure 11.1.5.1] Progression-free survival by investigator assessment, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Subgroup: Race .....	592
Abbildung 162: [Figure 11.3.21.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Race - Dyspnoea LC Deterioration .....	593
Abbildung 163: [Figure 11.3.3.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Race - Fatigue Deterioration .....	593
Abbildung 164: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Race - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders .....	594
Abbildung 165: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Race - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain.....	595
Abbildung 166: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: CNS metastasis - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection .....	596
Abbildung 167: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: CNS metastasis - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain .....	597
Abbildung 168: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations .....	598
Abbildung 169: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders.....	599
Abbildung 170: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Paronychia .....	599
Abbildung 171: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations .....	600
Abbildung 172: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of AESI=Nail Effects .....	601

Abbildung 173: [Figure 11.3.21.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - WHO performance status - Coughing Deterioration .....	602
Abbildung 174: [Figure 11.3.21.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - WHO performance status - Dyspnoea LC Deterioration .....	603
Abbildung 175: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders .....	604
Abbildung 176: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Pruritus .....	605
Abbildung 177: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular .....	606
Abbildung 178: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis .....	606
Abbildung 179: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders .....	607
Abbildung 180: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Dyspnoea .....	608
Abbildung 181: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Pruritus .....	609
Abbildung 182: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis.....	609
Abbildung 183: [Figure 11.2.43.1] Serious AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders .....	610
Abbildung 184: [Figure 11.2.17.1] AE leading to discontinuation Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA .....	611
Abbildung 185: [Figure 11.2.44.1] AE leading to discontinuation by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations.....	612
Abbildung 186: [Figure 11.3.3.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) – Region - Physical Functioning Deterioration.....	613

Abbildung 187: [Figure 11.2.10.1] Serious AE, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Region .....	614
Abbildung 188: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Region - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain.....	615
Abbildung 189: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders .....	616
Abbildung 190: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders	616
Abbildung 191: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders .....	617
Abbildung 192: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Endocrine disorders .....	617
Abbildung 193: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders.....	618
Abbildung 194: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders .....	618
Abbildung 195: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions.....	619
Abbildung 196: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders .....	619
Abbildung 197: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Immune system disorders .....	620
Abbildung 198: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations .....	620
Abbildung 199: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications.....	621
Abbildung 200: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Investigations .....	621
Abbildung 201: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders .....	622

Abbildung 202: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders .....	622
Abbildung 203: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps).....	623
Abbildung 204: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Nervous system disorders .....	623
Abbildung 205: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Psychiatric disorders .....	624
Abbildung 206: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders .....	624
Abbildung 207: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders.....	625
Abbildung 208: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders .....	625
Abbildung 209: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders.....	626
Abbildung 210: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders .....	626
Abbildung 211: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased.....	627
Abbildung 212: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Alopecia.....	627
Abbildung 213: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Anaemia.....	628
Abbildung 214: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Aspartate aminotransferase increased .....	628
Abbildung 215: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Back pain.....	629

Abbildung 216: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Constipation.....	629
Abbildung 217: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Cough .....	630
Abbildung 218: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Decreased appetite.....	630
Abbildung 219: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Dermatitis acneiform.....	631
Abbildung 220: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Diarrhoea.....	631
Abbildung 221: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Dry skin .....	632
Abbildung 222: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Dyspnoea.....	632
Abbildung 223: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged.....	633
Abbildung 224: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Fatigue.....	633
Abbildung 225: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Headache .....	634
Abbildung 226: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Nausea .....	634
Abbildung 227: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Paronychia.....	635
Abbildung 228: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Pruritus .....	635
Abbildung 229: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Pyrexia.....	636

Abbildung 230: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular.....	636
Abbildung 231: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis.....	637
Abbildung 232: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection .....	637
Abbildung 233: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Vomiting.....	638
Abbildung 234: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders .....	639
Abbildung 235: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Cardiac disorders .....	639
Abbildung 236: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders.....	640
Abbildung 237: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Endocrine disorders .....	640
Abbildung 238: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders .....	641
Abbildung 239: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions .....	641
Abbildung 240: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders .....	642
Abbildung 241: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Infections and infestations .....	642
Abbildung 242: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications.....	643
Abbildung 243: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Investigations....	643

Abbildung 244: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders .....	644
Abbildung 245: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders .....	644
Abbildung 246: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps).....	645
Abbildung 247: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Nervous system disorders .....	645
Abbildung 248: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Psychiatric disorders .....	646
Abbildung 249: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders.....	646
Abbildung 250: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders.....	647
Abbildung 251: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders .....	647
Abbildung 252: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders.....	648
Abbildung 253: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Vascular disorders .....	648
Abbildung 254: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Diarrhoea .....	649
Abbildung 255: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Drug-induced liver injury .....	649
Abbildung 256: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease .....	650
Abbildung 257: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pleural effusion .....	650

Abbildung 258: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia .....	651
Abbildung 259: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pulmonary embolism .....	651
Abbildung 260: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pyrexia .....	652
Abbildung 261: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Sepsis .....	652
Abbildung 262: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency $\geq 1\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Vomiting .....	653
Abbildung 263: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders .....	654
Abbildung 264: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Cardiac disorders .....	654
Abbildung 265: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders .....	655
Abbildung 266: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions .....	655
Abbildung 267: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders.....	656
Abbildung 268: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Infections and infestations .....	656
Abbildung 269: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications .	657
Abbildung 270: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations .....	657
Abbildung 271: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders .....	658

Abbildung 272: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Nervous system disorders .....	658
Abbildung 273: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Psychiatric disorders .....	659
Abbildung 274: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Renal and urinary disorders .....	659
Abbildung 275: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders ..	660
Abbildung 276: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders .....	660
Abbildung 277: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Vascular disorders .....	661
Abbildung 278: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Alanine aminotransferase .....	661
Abbildung 279: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Aspartate aminotransferase .....	662
Abbildung 280: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Diarrhoea .....	662
Abbildung 281: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Drug-induced liver injury .....	663
Abbildung 282: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Electrocardiogramm QT prolonged.....	663
Abbildung 283: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Hepatic function abnormal .....	664

Abbildung 284: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease.....	664
Abbildung 285: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia.....	665
Abbildung 286: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency $\geq 1\%$ . PT=Pneumonitis.....	665
Abbildung 287: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders.....	666
Abbildung 288: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Cardiac disorders.....	666
Abbildung 289: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders.....	667
Abbildung 290: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Endocrine disorders.....	667
Abbildung 291: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Eye disorders.....	668
Abbildung 292: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders.....	668
Abbildung 293: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions.....	669
Abbildung 294: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders.....	669
Abbildung 295: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Infections and infestations.....	670
Abbildung 296: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications.....	670

Abbildung 297: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Investigations .....	671
Abbildung 298: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders .....	671
Abbildung 299: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders .....	672
Abbildung 300: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps). 672	
Abbildung 301: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Nervous system disorders .....	673
Abbildung 302: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Psychiatric disorders .....	673
Abbildung 303: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Renal and urinary disorders .....	674
Abbildung 304: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders .....	674
Abbildung 305: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders .....	675
Abbildung 306: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders .....	675
Abbildung 307: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Vascular disorders .....	676
Abbildung 308: [Figure 11.2.46] AE CTCAE Grade $\geq 3$ and frequency $\geq 5\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any PT with CTCAE grade $\geq 3$ and frequency $\geq 5\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased .....	676
Abbildung 309: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain .....	677
Abbildung 310: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Anorexia .....	677
Abbildung 311: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Asthenia .....	678

Abbildung 312: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT) ..	678
Abbildung 313: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (cardiac failure) .....	679
Abbildung 314: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Diarrhoea .....	679
Abbildung 315: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Dry Mouth .....	680
Abbildung 316: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Haemorrhages .....	680
Abbildung 317: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Hepatic .....	681
Abbildung 318: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=ILD and pneumonitis .	681
Abbildung 319: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations .....	682
Abbildung 320: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Nail Effects .....	682
Abbildung 321: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Nausea.....	683
Abbildung 322: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Ocular effects.....	683
Abbildung 323: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Renal .....	684
Abbildung 324: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Skin Effects.....	684
Abbildung 325: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Skin and subcutaneous tissue disorders.....	685
Abbildung 326: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Upper GI tract inflammatory events.....	685
Abbildung 327: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Vomiting .....	686
Abbildung 328: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders.....	687
Abbildung 329: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions..	688

Abbildung 330: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged .....	688
Abbildung 331: [Figure 11.2.24.1] AE CTCAE Grade $\geq 3$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender.....	689
Abbildung 332: [Figure 11.2.45.1] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders.....	690
Abbildung 333: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT).....	691
Abbildung 334: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations .....	692
Abbildung 335: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Pruritus .....	693
Abbildung 336: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations .....	694
Abbildung 337: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Investigations .....	695
Abbildung 338: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders.....	696
Abbildung 339: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Dry skin .....	696
Abbildung 340: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Paronychia .....	697
Abbildung 341: [Figure 11.2.10.1] Serious AE Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history .....	697
Abbildung 342: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Race - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders .....	698
Abbildung 343: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Race - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain.....	699

Abbildung 344: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: CNS metastasis - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection .....	700
Abbildung 345: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: CNS metastasis - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain .....	701
Abbildung 346: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders .....	702
Abbildung 347: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations .....	703
Abbildung 348: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Paronychia .....	703
Abbildung 349: [Figure 11.2.44.1] AE leading to discontinuation by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders.....	704
Abbildung 350: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations .....	705
Abbildung 351: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of AESI=Nail Effects .....	705
Abbildung 352: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders .....	706
Abbildung 353: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Pruritus .....	707
Abbildung 354: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular .....	707
Abbildung 355: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis .....	708
Abbildung 356: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders .....	709
Abbildung 357: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Dyspnoea .....	710

Abbildung 358: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Pruritus .....	710
Abbildung 359: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency $\geq 10\%$ Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis.....	711
Abbildung 360: [Figure 11.2.17.1] AE leading to discontinuation Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA .....	711
Abbildung 361: [Figure 11.2.44.1] AE leading to discontinuation by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations.....	712
Abbildung 362: [Figure 11.2.45.1] AE CTCAE Grade $\geq 3$ by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an AE CTCAE Grade $\geq 3$ by SOC. SOC=Investigations .....	713
Abbildung 363: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Region - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Psychiatric disorders.....	714
Abbildung 364: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Region - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain.....	715
Abbildung 365: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Region - Time to first occurrence of AESI=Renal.....	715

**Erster Datenschnitt (12.06.2017)**

**Unerwünschte Ereignisse**

**UE auf Ebene der SOC**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

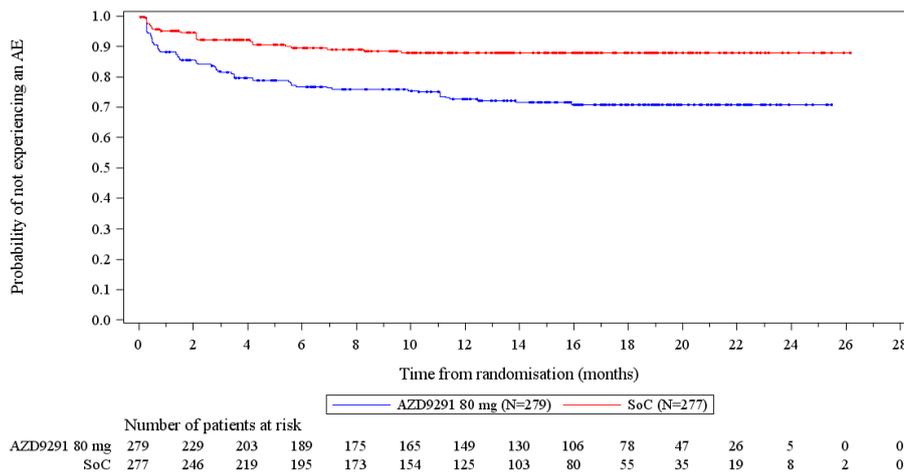


Abbildung 1: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

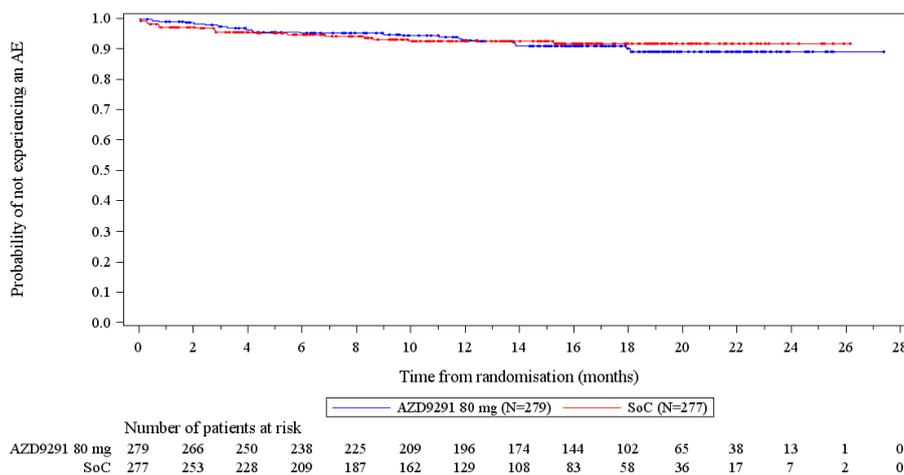


Abbildung 2: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders

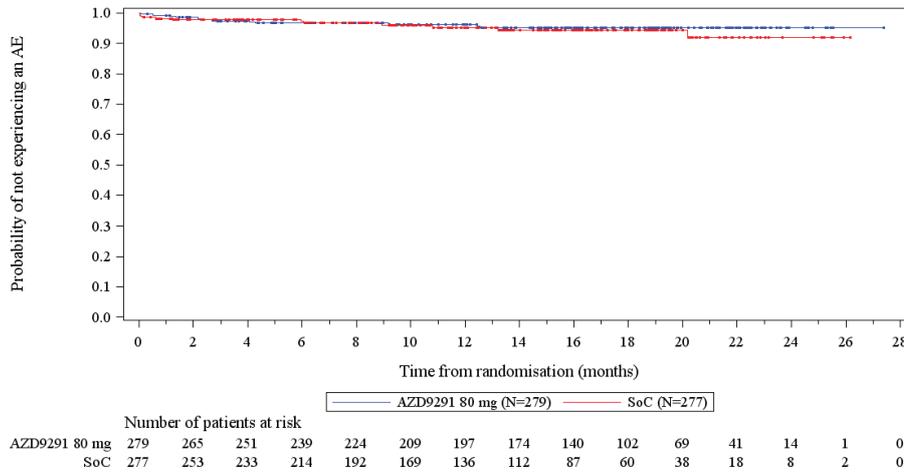


Abbildung 3: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Endocrine disorders

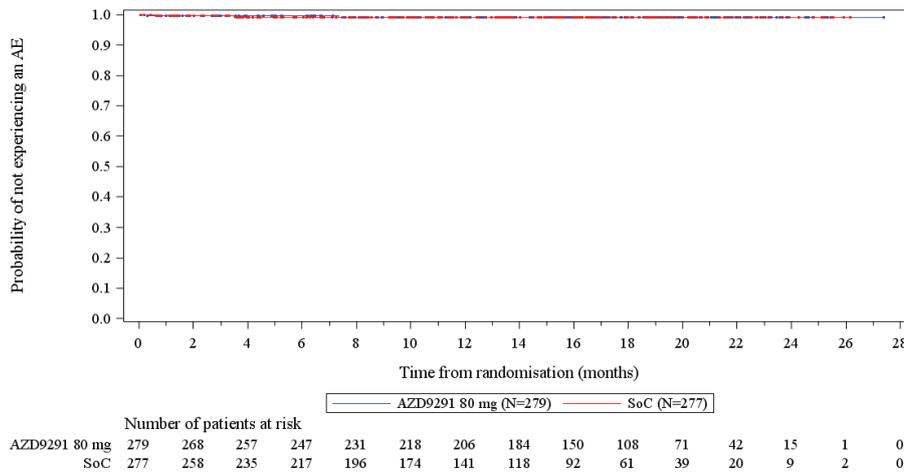


Abbildung 4: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Endocrine disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders

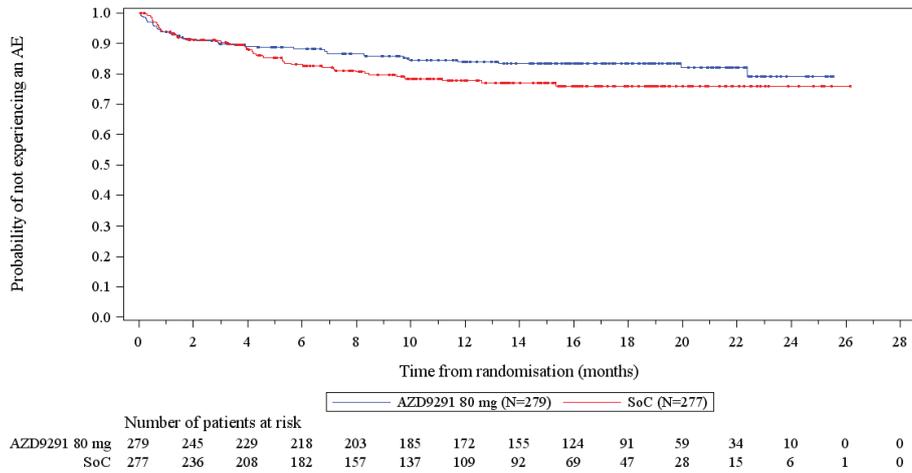


Abbildung 5: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

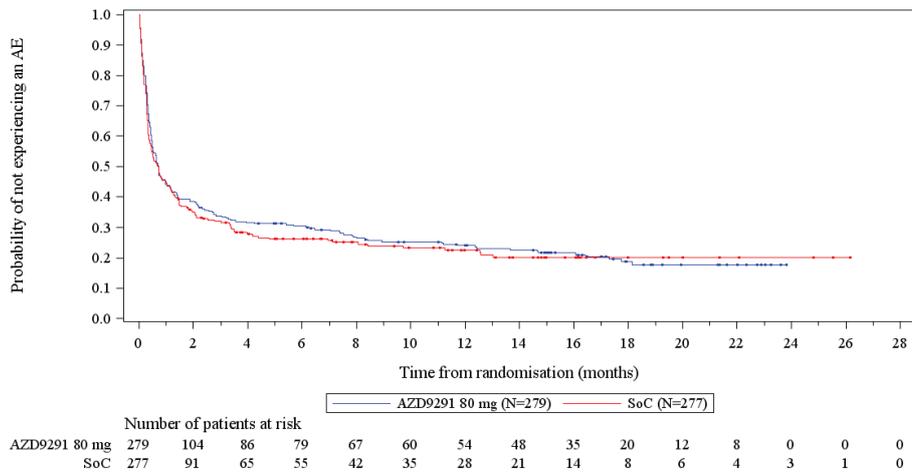


Abbildung 6: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

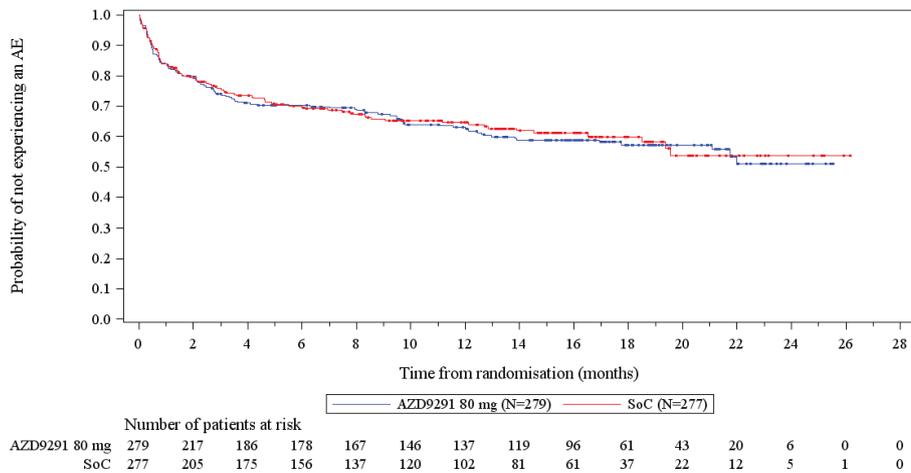


Abbildung 7: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

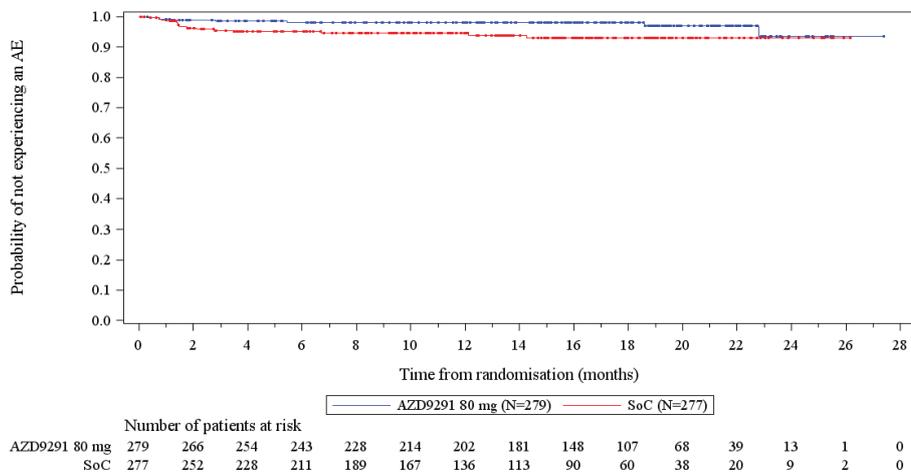


Abbildung 8: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Immune system disorders

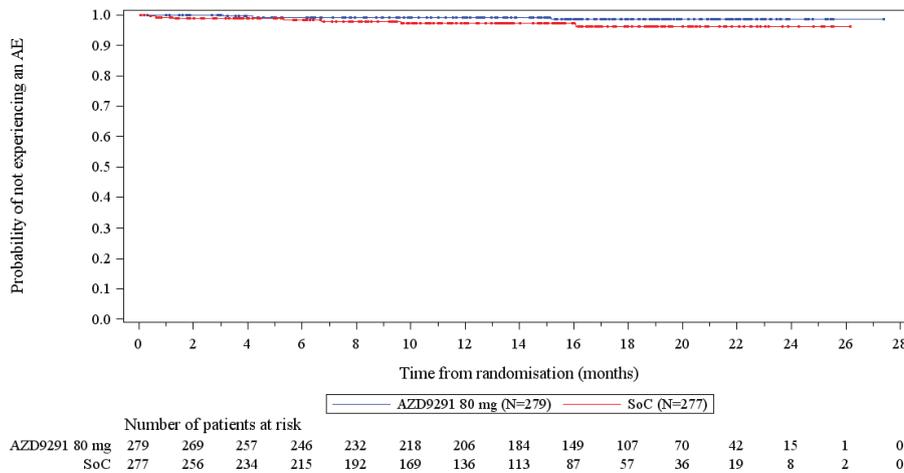


Abbildung 9: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Immune system disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

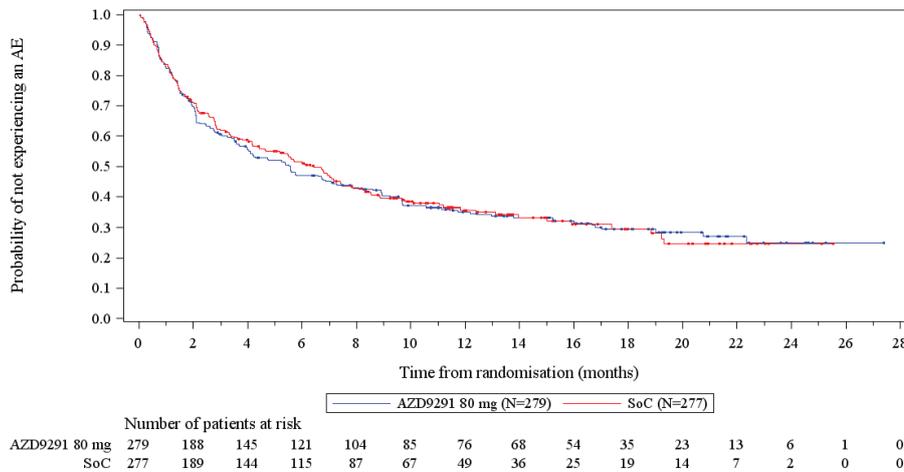


Abbildung 10: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

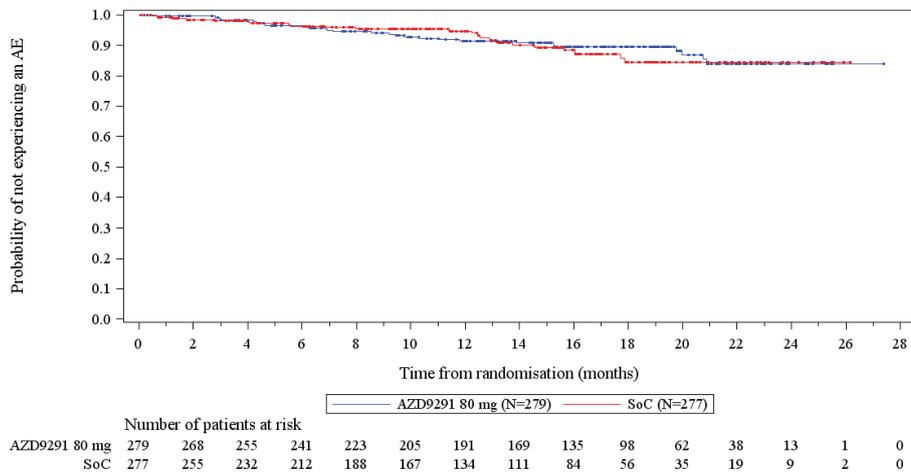


Abbildung 11: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Investigations

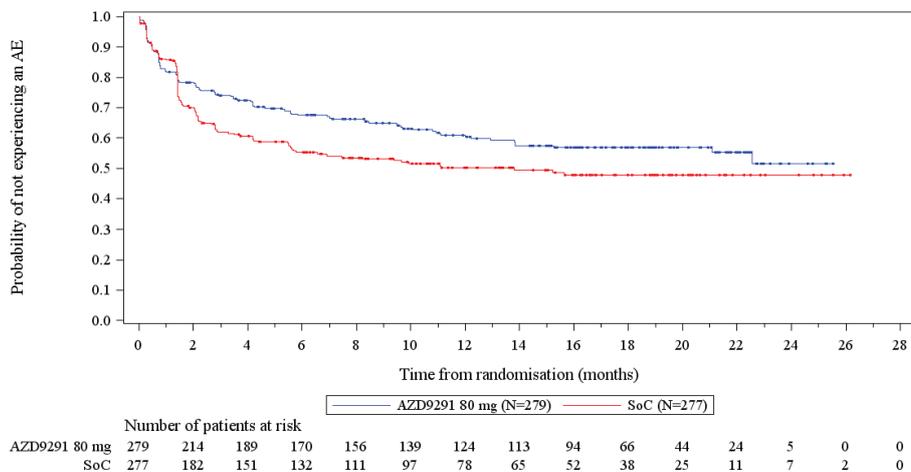


Abbildung 12: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Investigations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

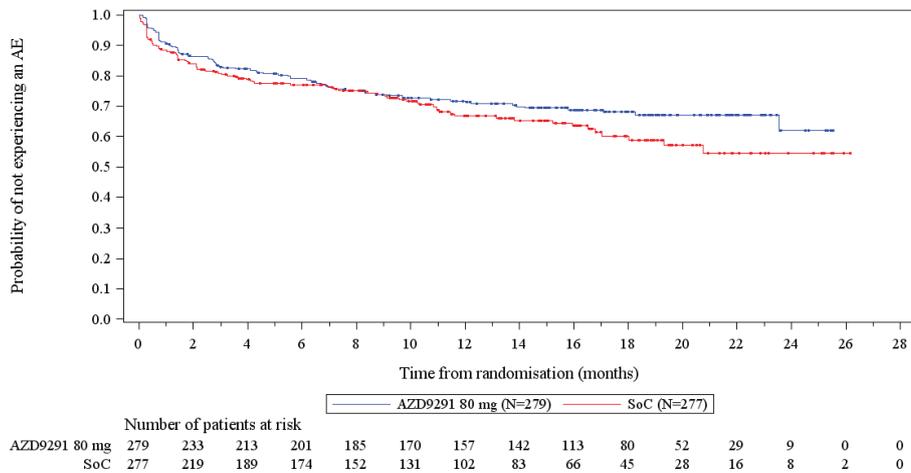


Abbildung 13: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

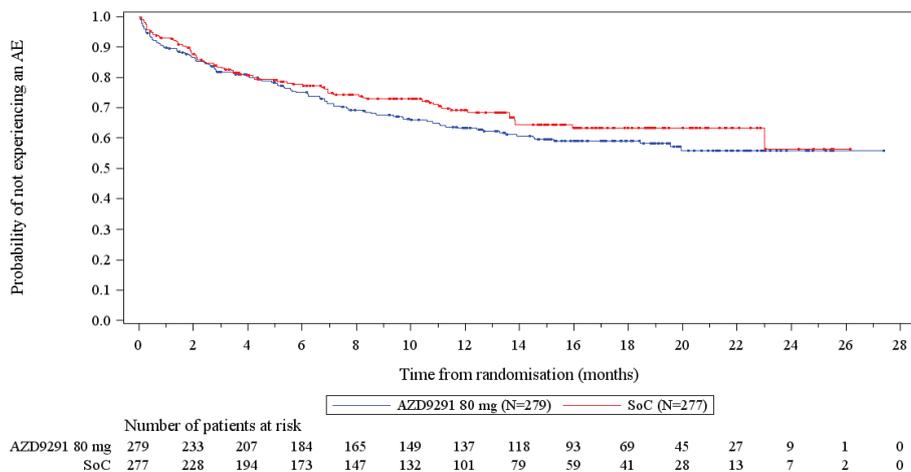


Abbildung 14: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

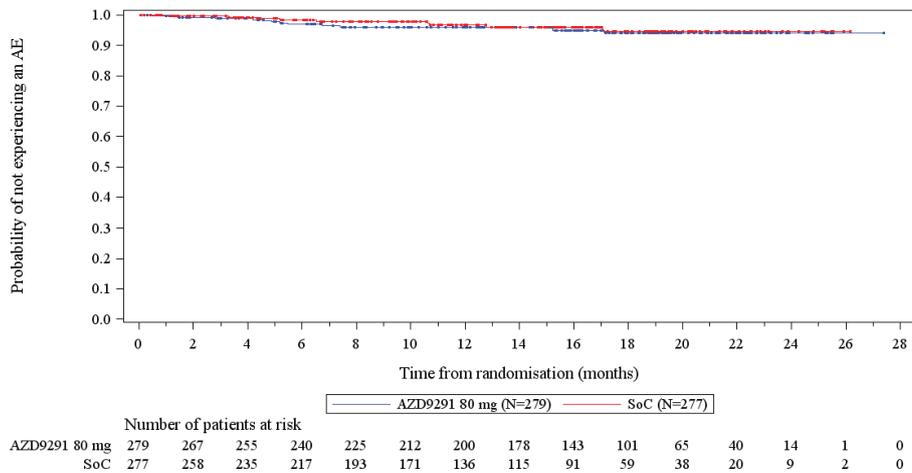


Abbildung 15: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Nervous system disorders

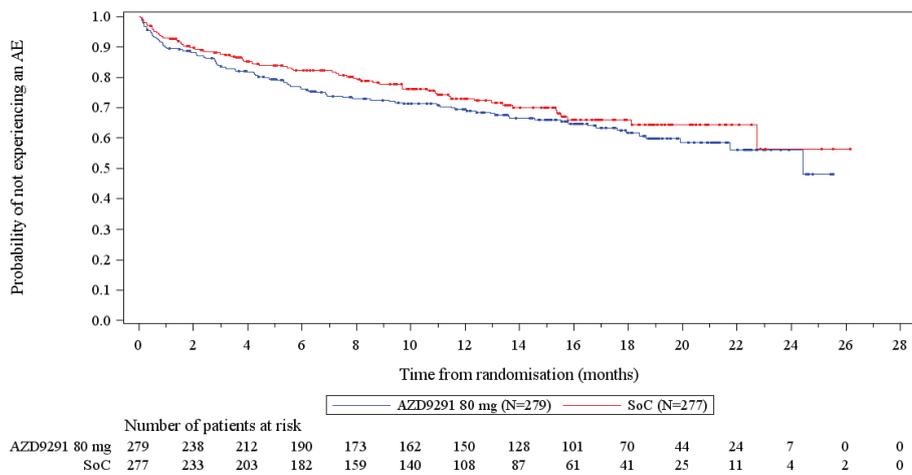


Abbildung 16: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Nervous system disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017  
 Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)  
 Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Psychiatric disorders

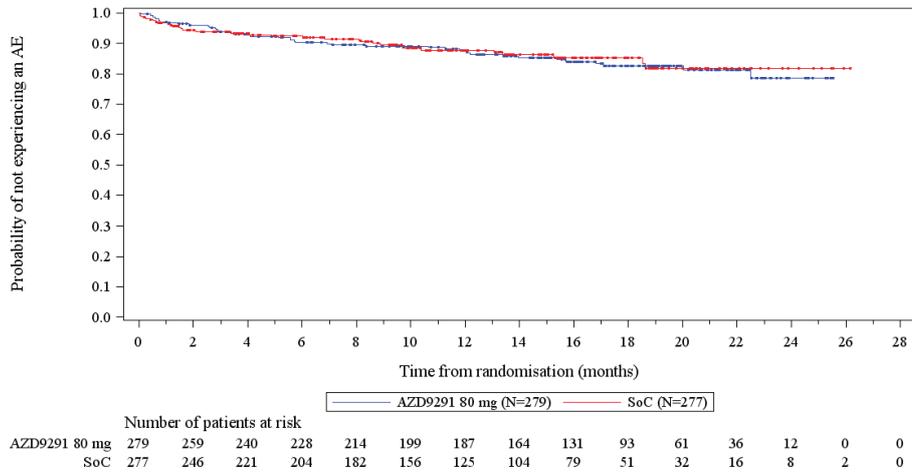


Abbildung 17: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Psychiatric disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017  
 Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)  
 Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

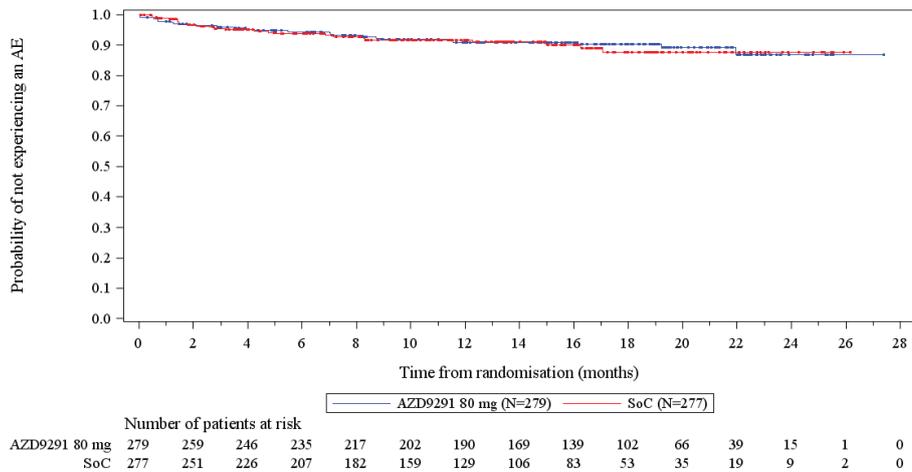


Abbildung 18: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

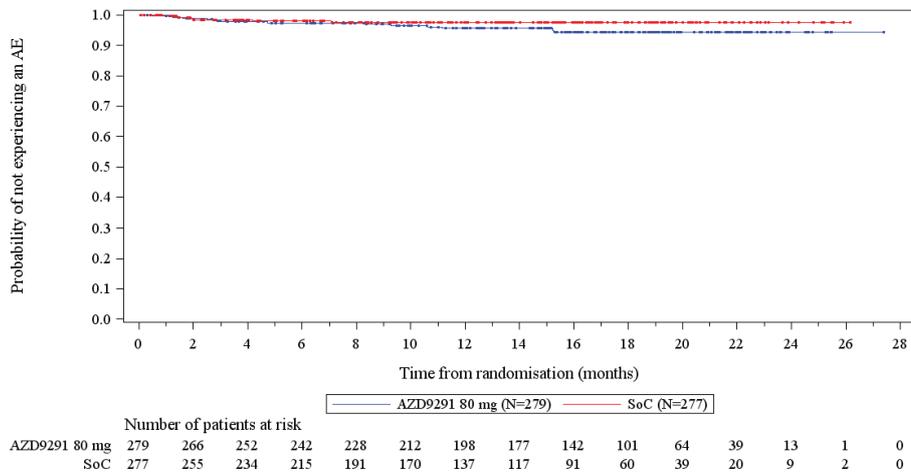


Abbildung 19: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

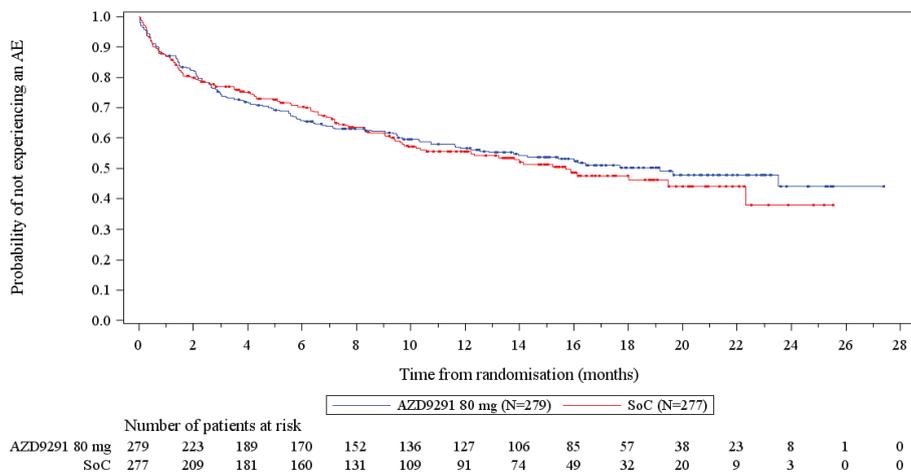


Abbildung 20: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

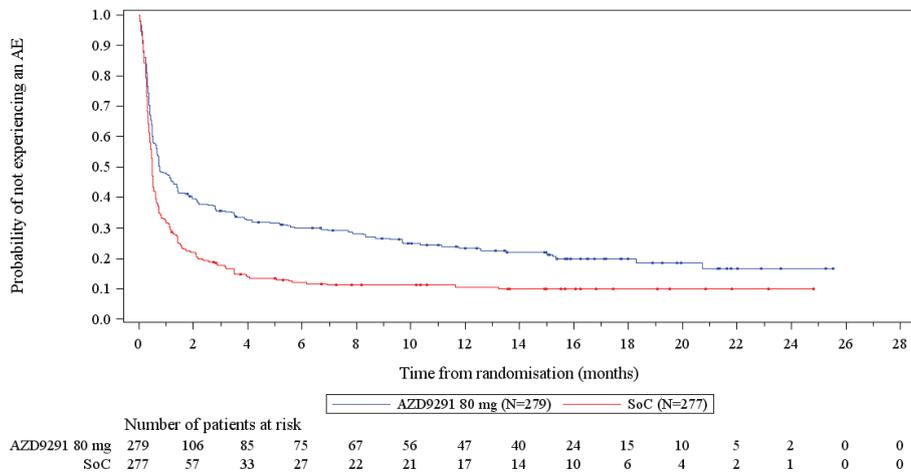


Abbildung 21: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders

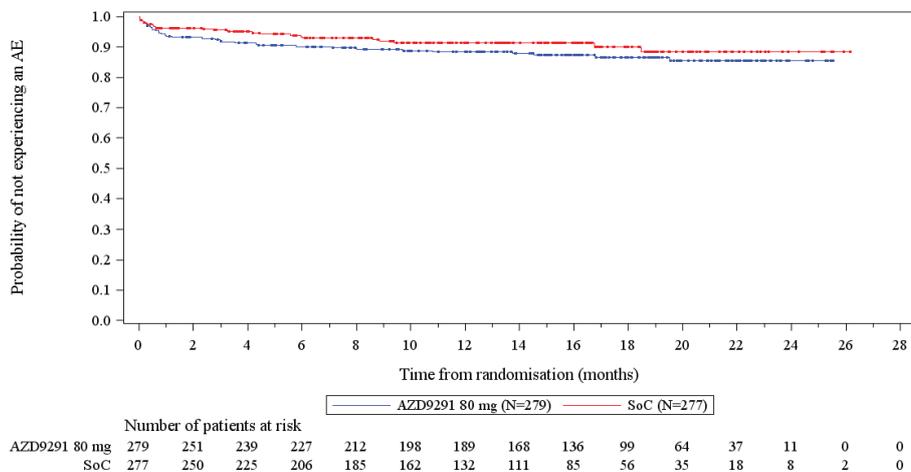


Abbildung 22: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders

### UE auf Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 10\%$ )

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased

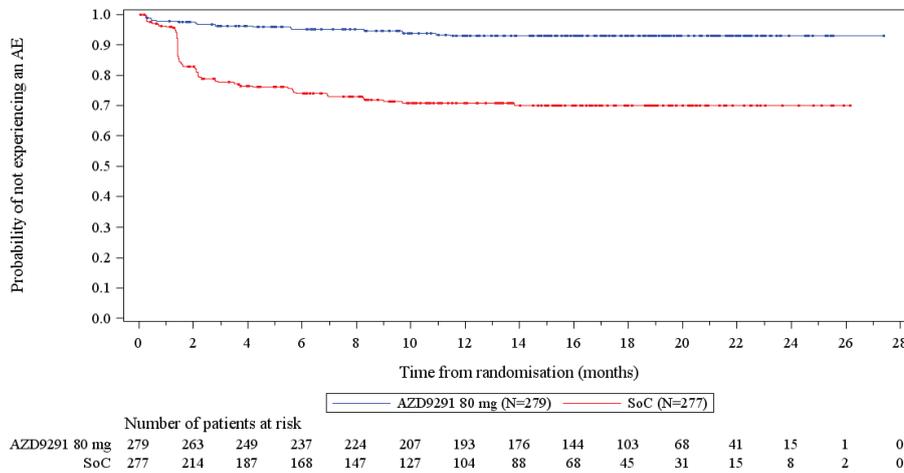


Abbildung 23: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Alopecia

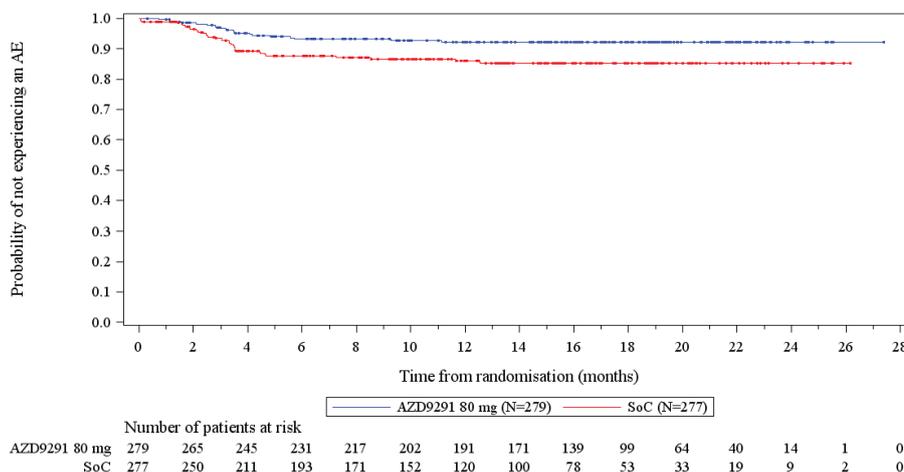


Abbildung 24: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Alopecia

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Anaemia

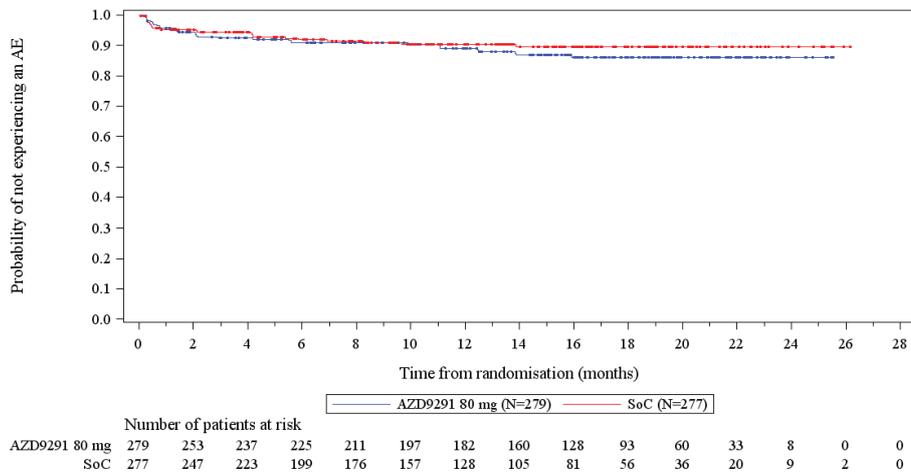


Abbildung 25: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Anaemia

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Aspartate aminotransferase increased

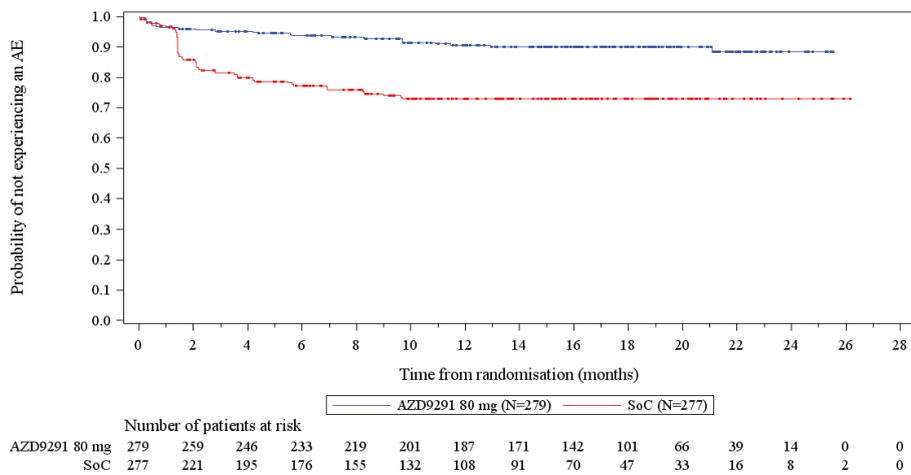


Abbildung 26: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Aspartate aminotransferase increased

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Constipation

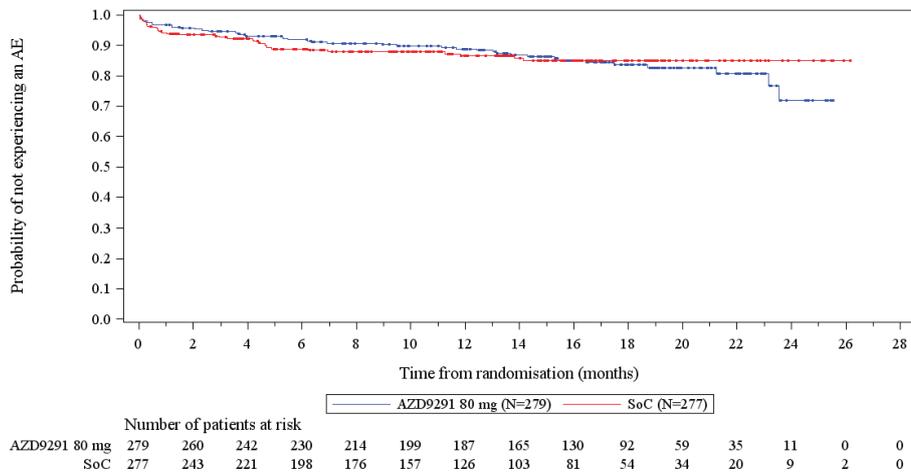


Abbildung 27: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Constipation

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Cough

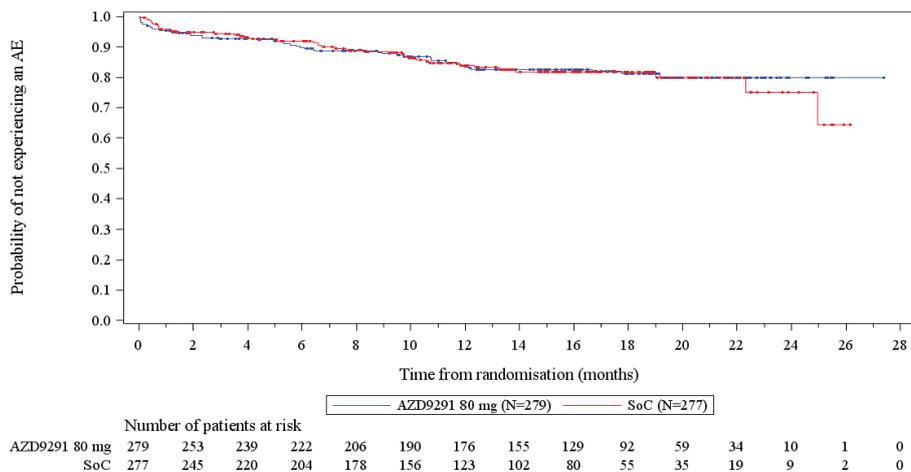


Abbildung 28: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Cough

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Decreased appetite

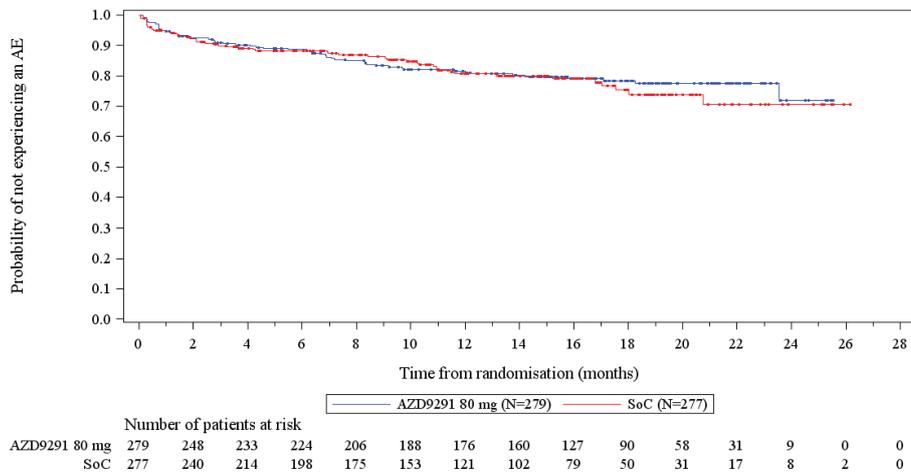


Abbildung 29: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Decreased appetite

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dermatitis acneiform

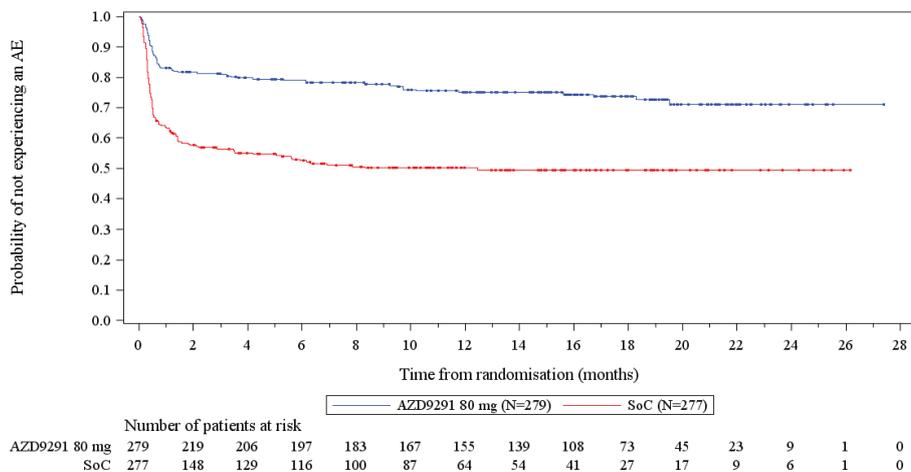


Abbildung 30: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dermatitis acneiform

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Diarrhoea

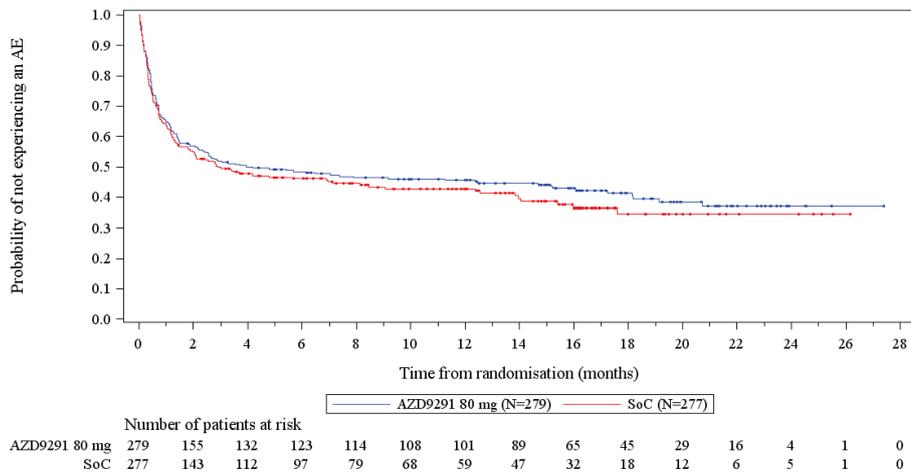


Abbildung 31: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Diarrhoea

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dry skin

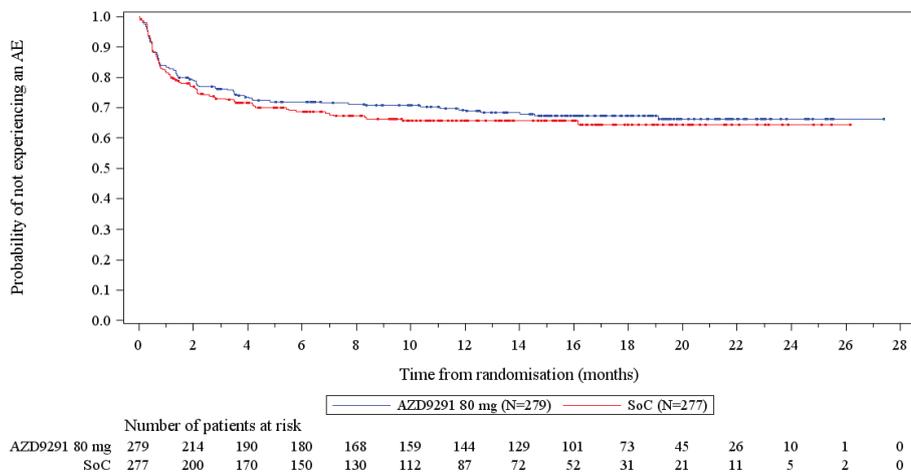


Abbildung 32: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dry skin

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dyspnoea

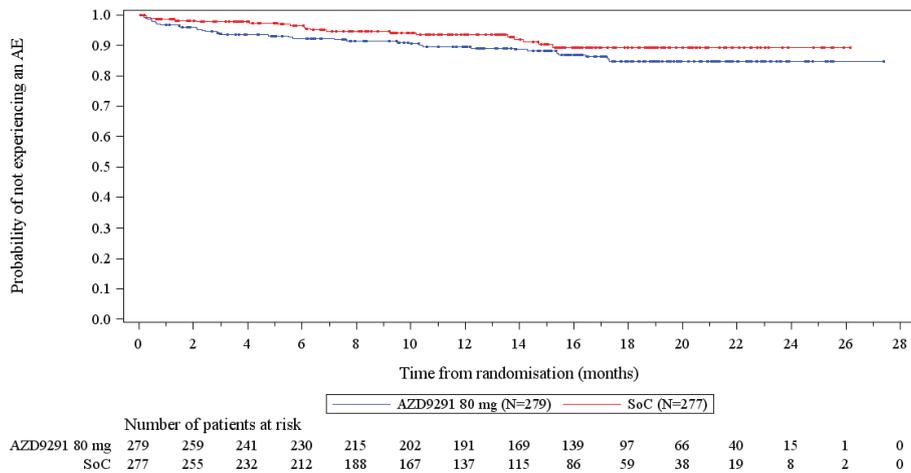


Abbildung 33: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dyspnoea

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged

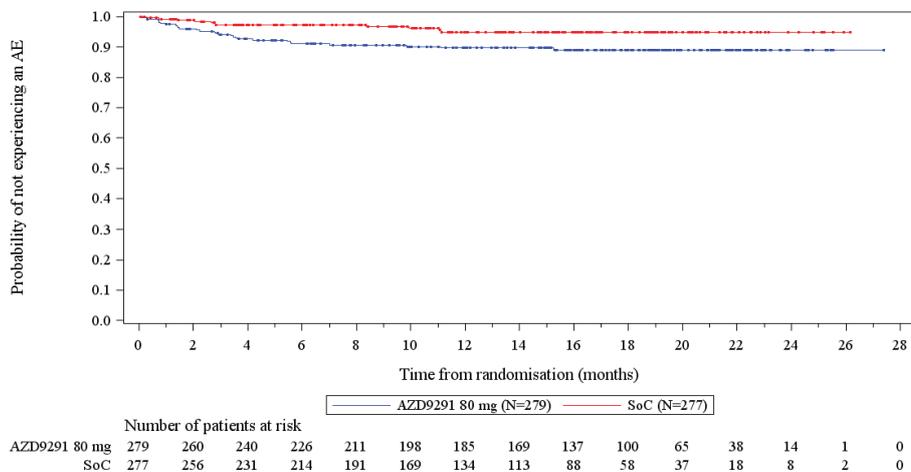


Abbildung 34: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Fatigue

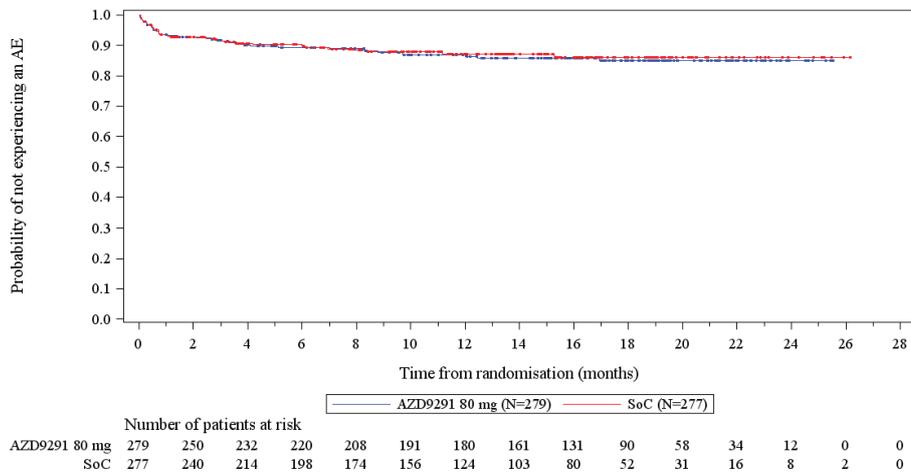


Abbildung 35: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Fatigue

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Headache

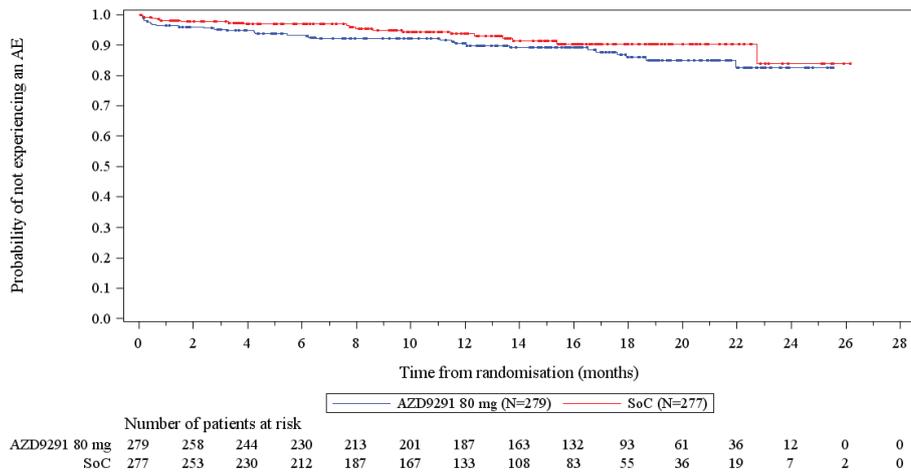


Abbildung 36: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Headache

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Nausea

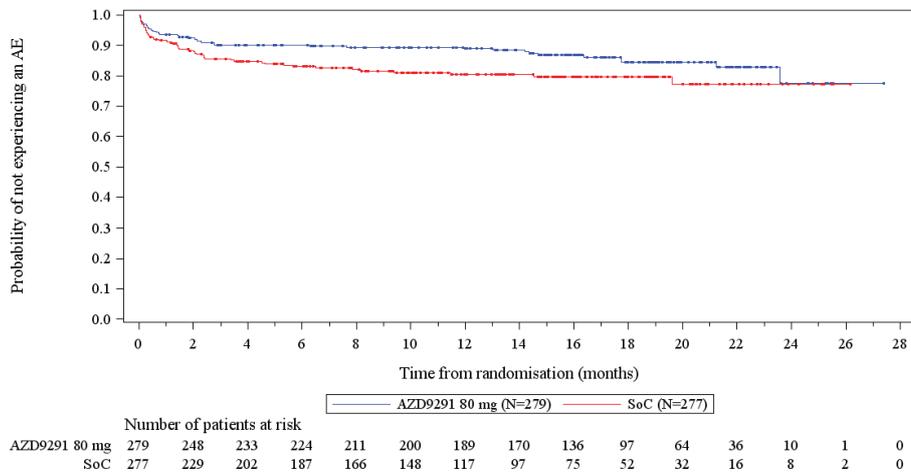


Abbildung 37: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Nausea

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Paronychia

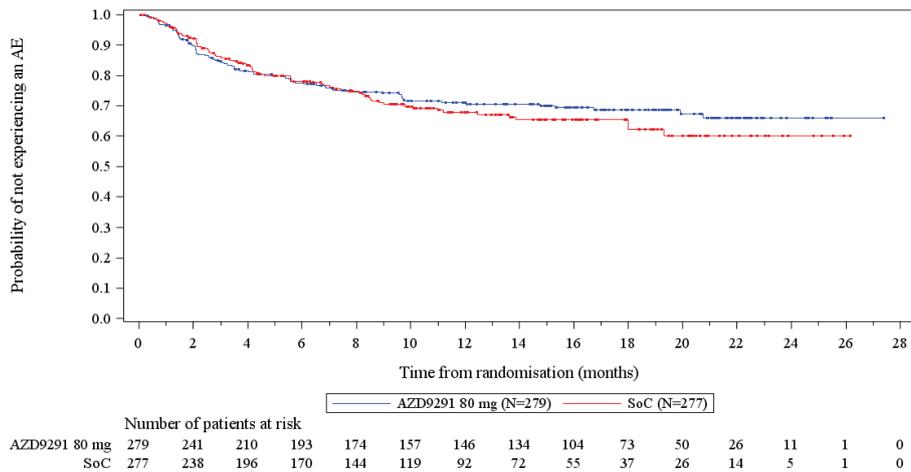


Abbildung 38: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Paronychia

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pruritus

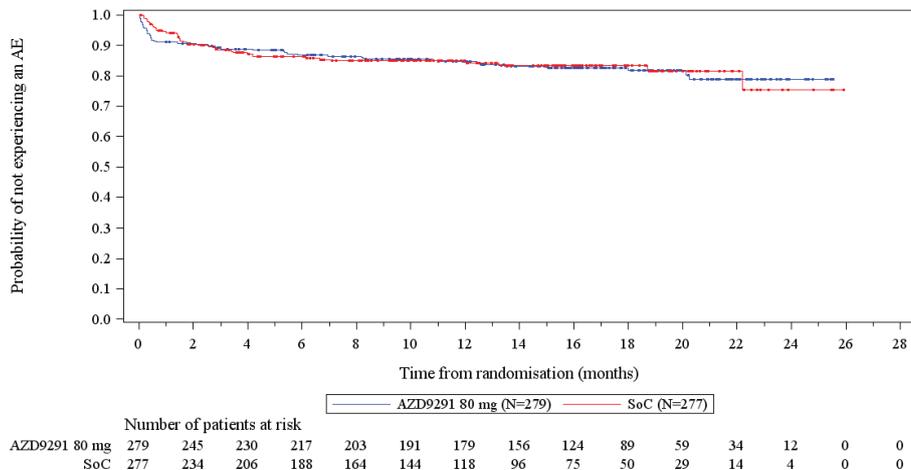


Abbildung 39: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pruritus

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pyrexia

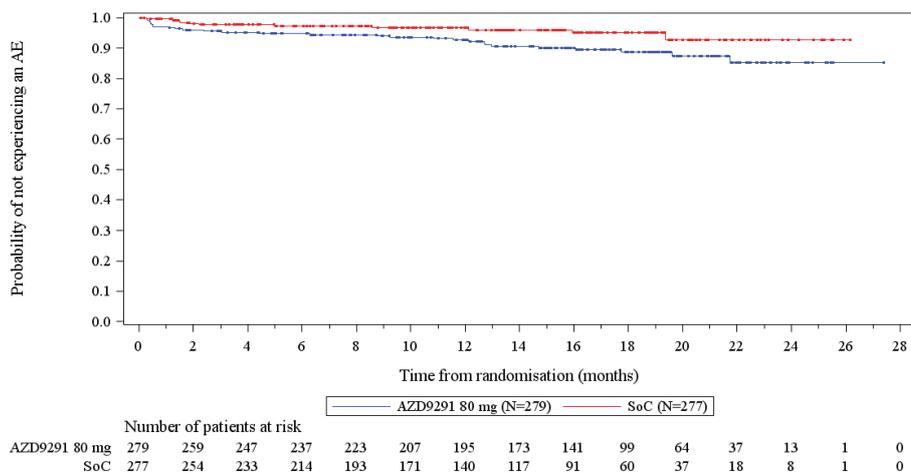


Abbildung 40: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pyrexia

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular

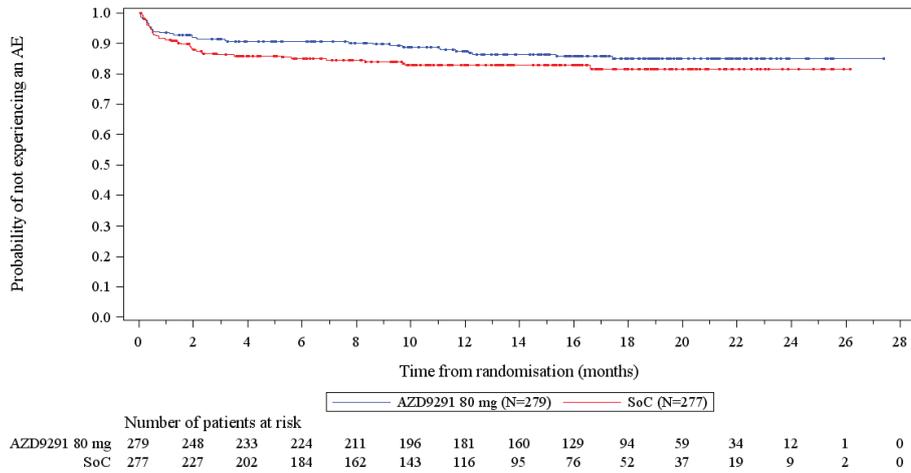


Abbildung 41: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis

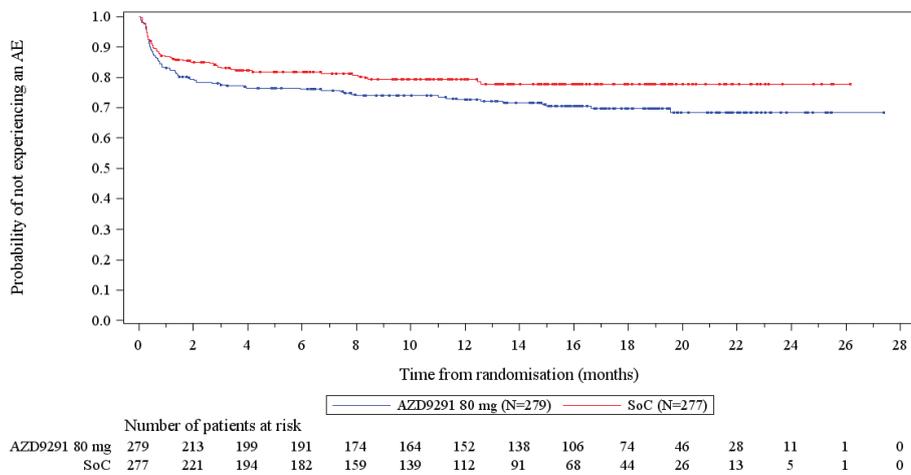


Abbildung 42: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection

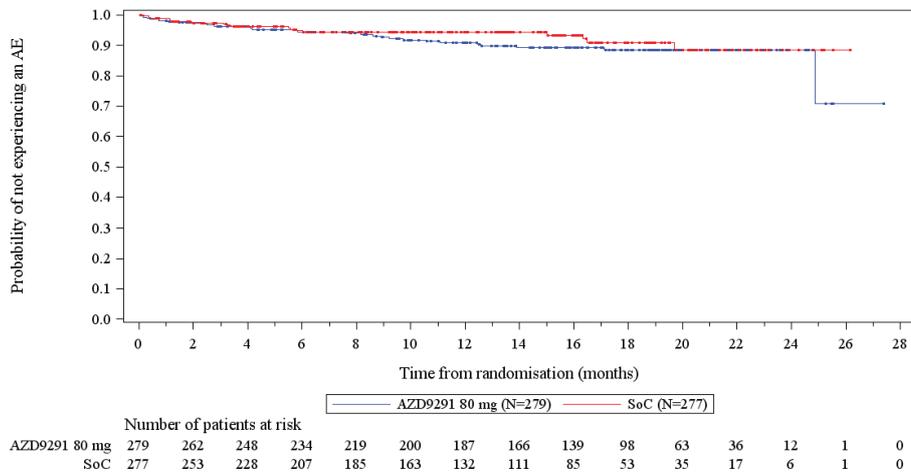


Abbildung 43: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Vomiting

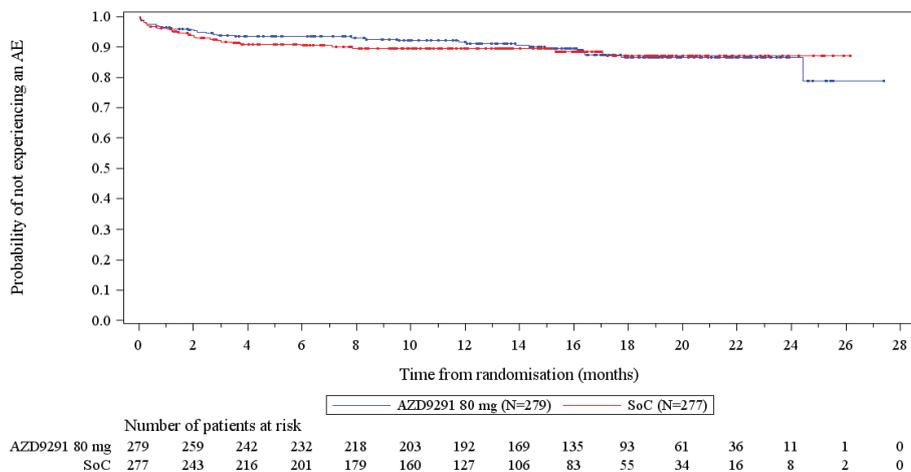


Abbildung 44: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Vomiting

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

### SUE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

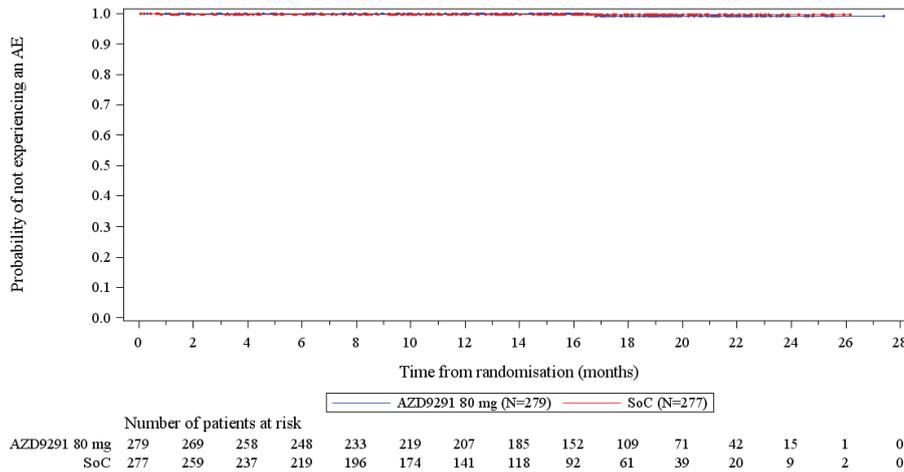


Abbildung 45: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Cardiac disorders

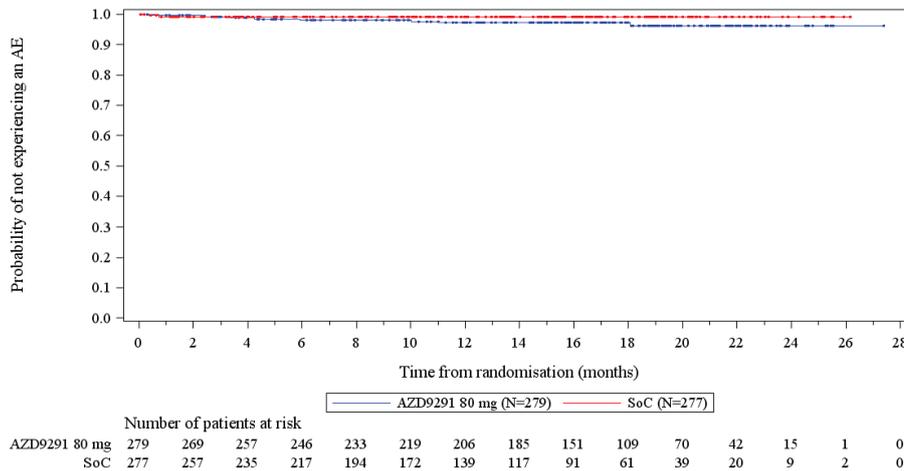


Abbildung 46: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Cardiac disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017  
 Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)  
 Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders

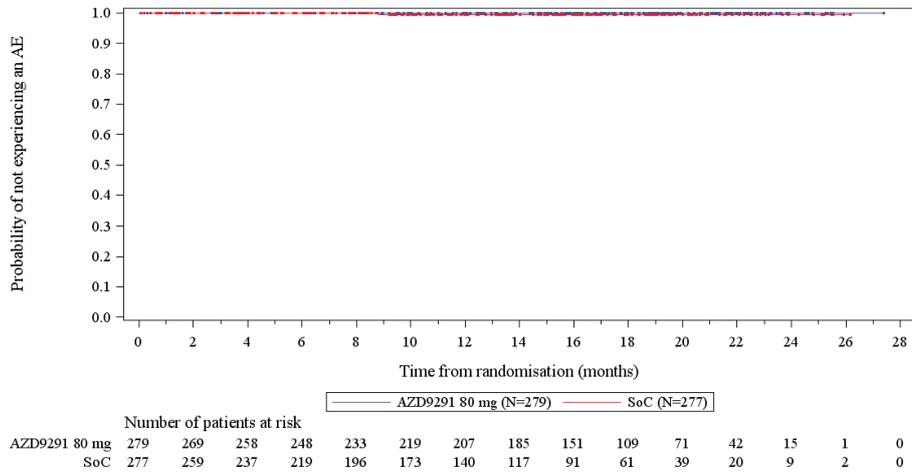


Abbildung 47: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017  
 Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)  
 Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Endocrine disorders

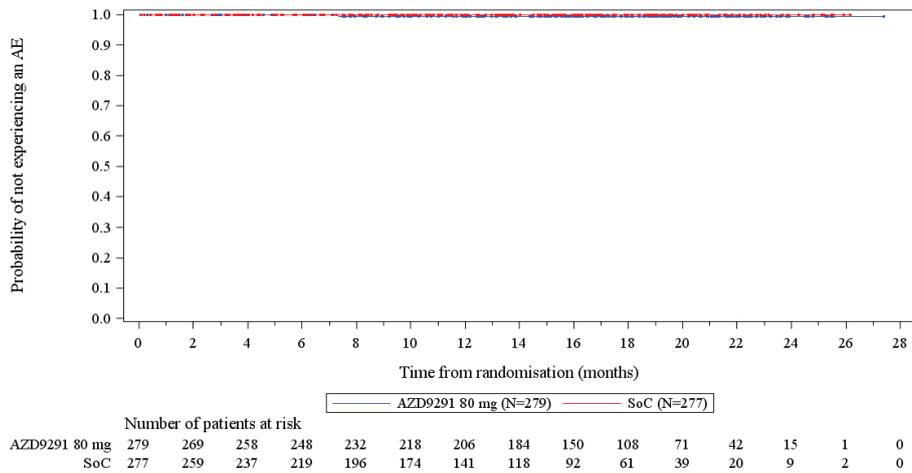


Abbildung 48: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Endocrine disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

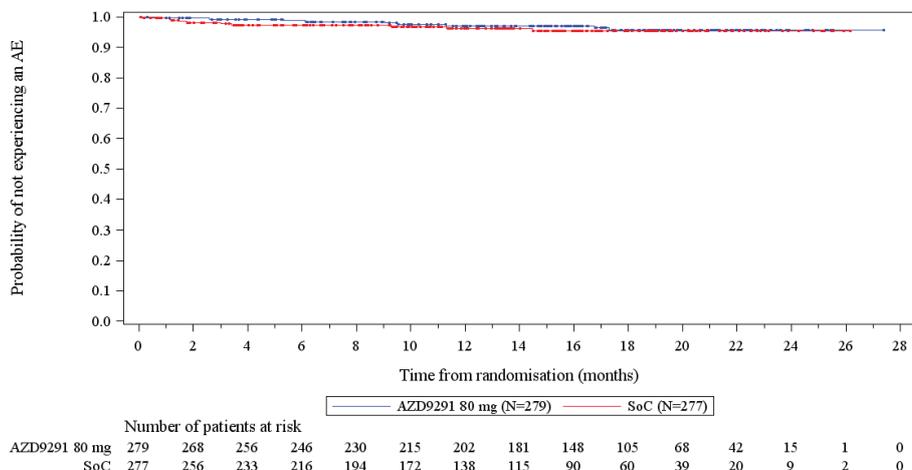


Abbildung 49: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

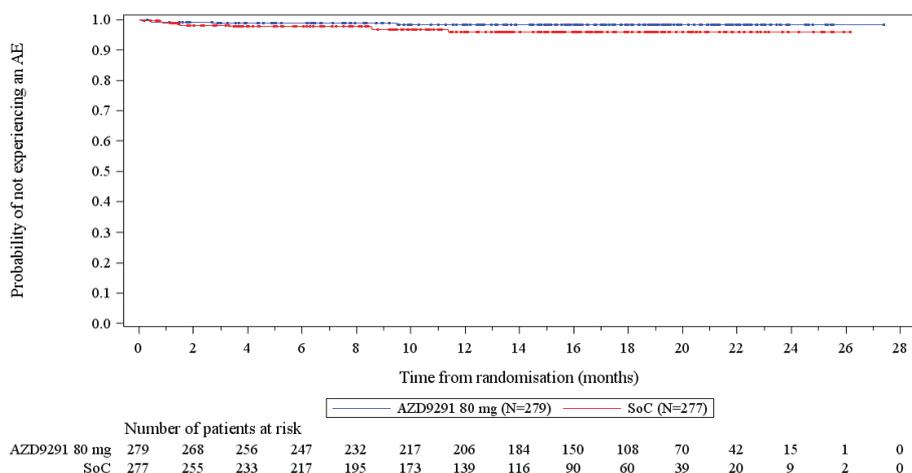


Abbildung 50: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

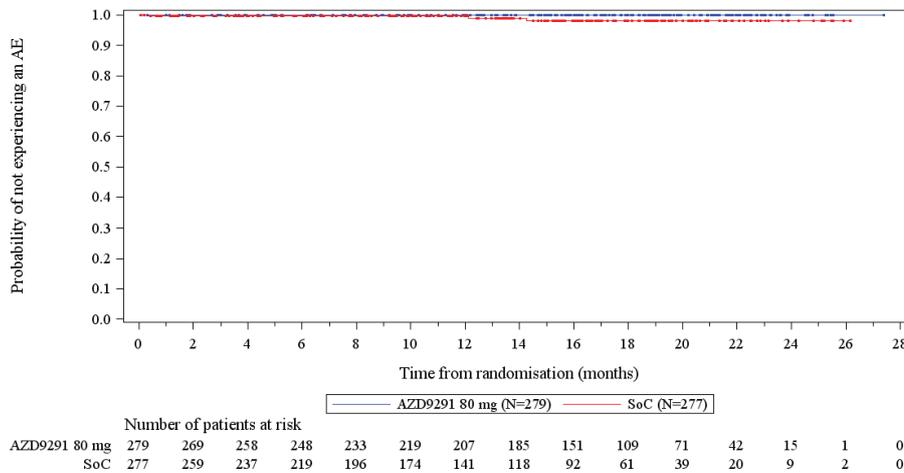


Abbildung 51: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Infections and infestations

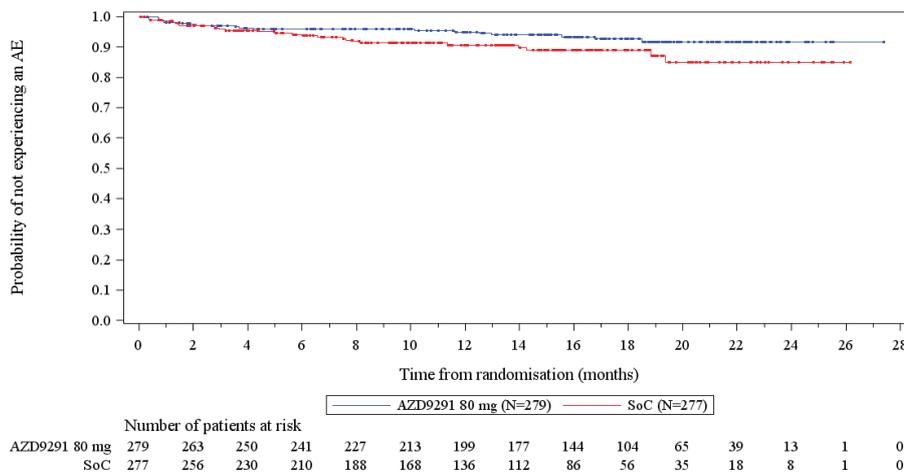


Abbildung 52: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Infections and infestations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

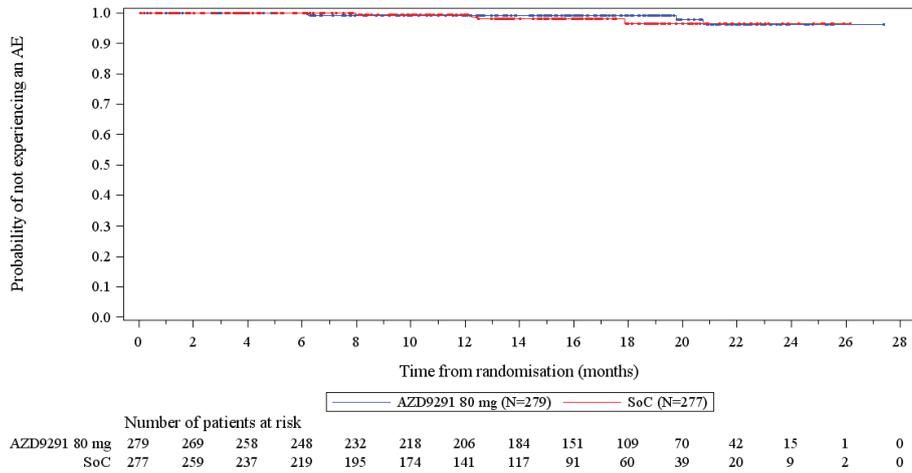


Abbildung 53: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Investigations

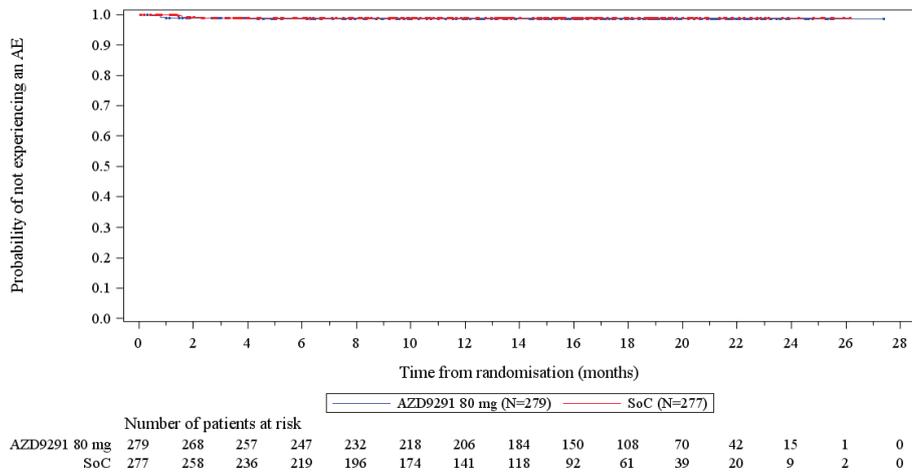


Abbildung 54: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Investigations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

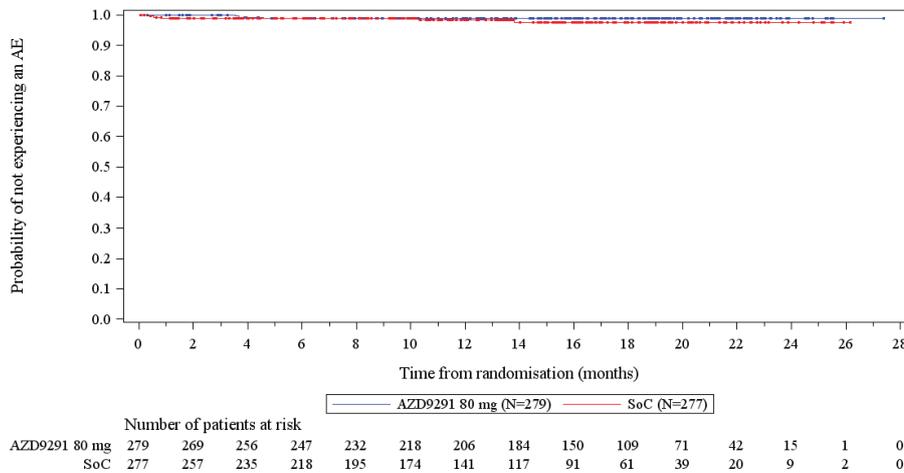


Abbildung 55: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

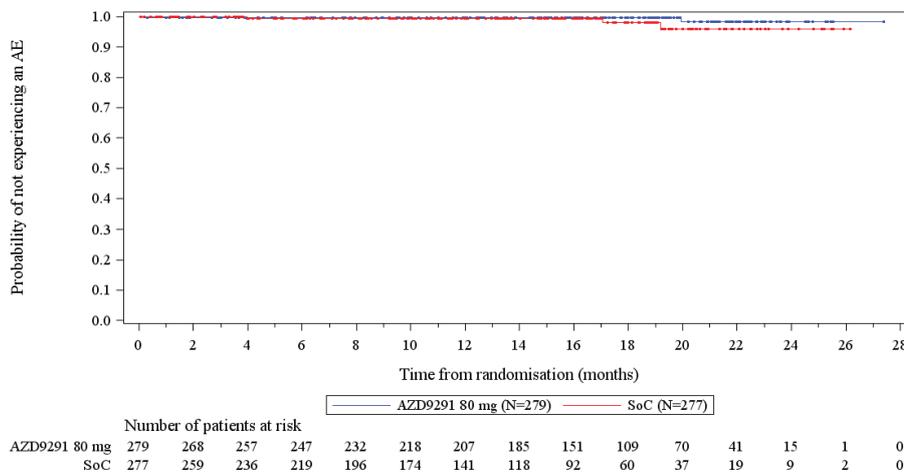


Abbildung 56: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

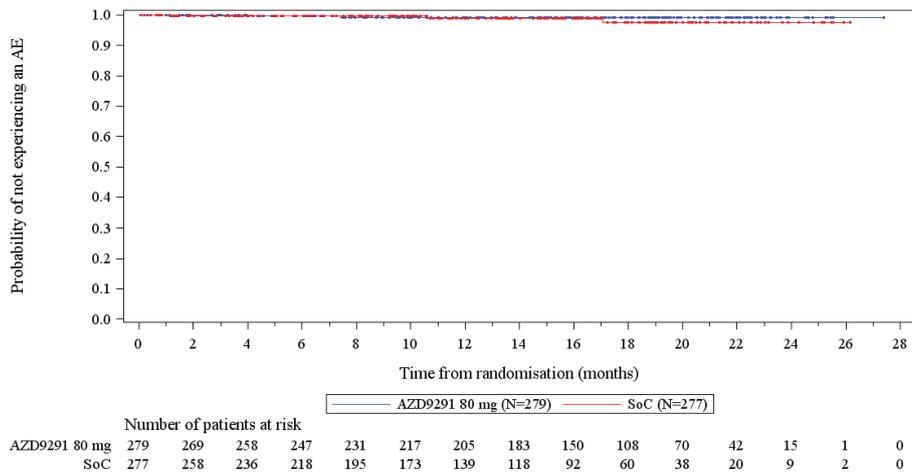


Abbildung 57: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Nervous system disorders

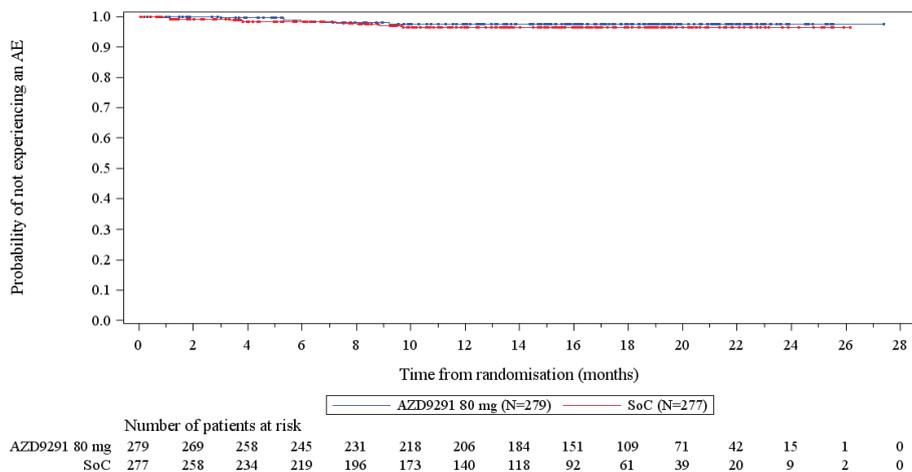


Abbildung 58: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Nervous system disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Psychiatric disorders

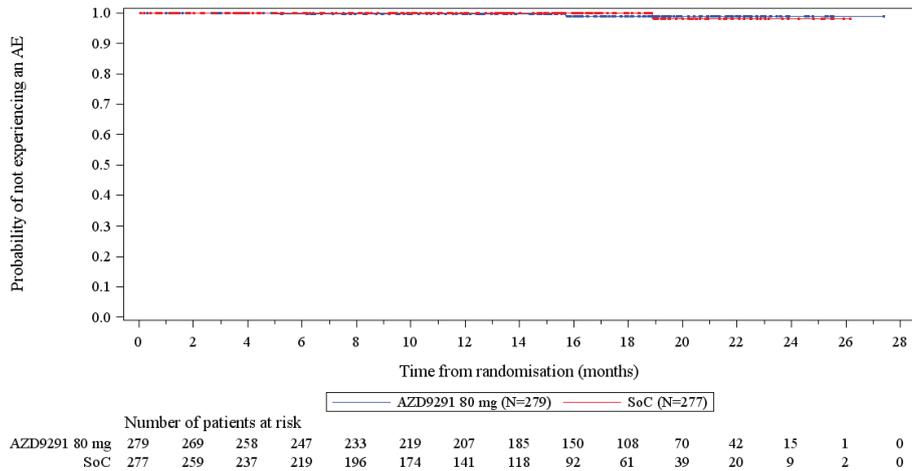


Abbildung 59: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Psychiatric disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

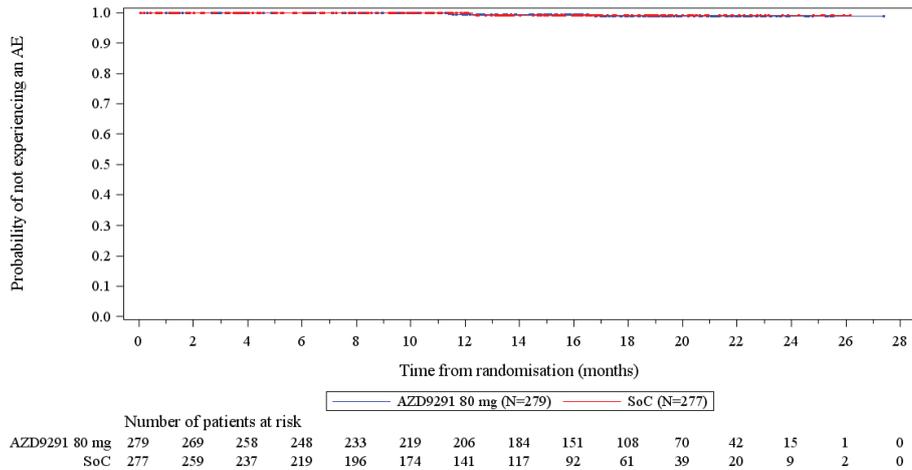


Abbildung 60: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

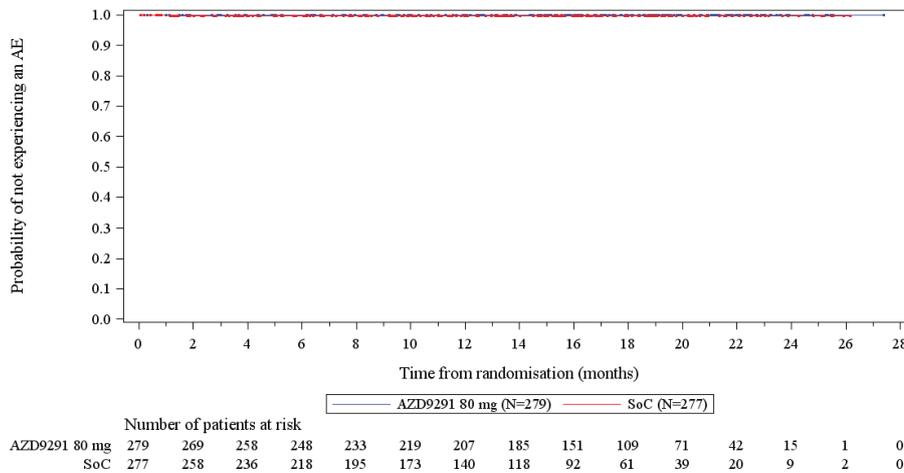


Abbildung 61: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

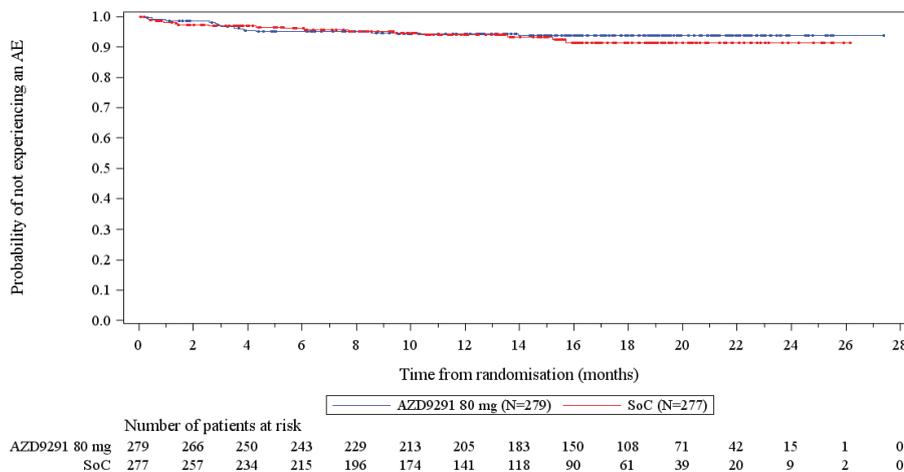


Abbildung 62: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

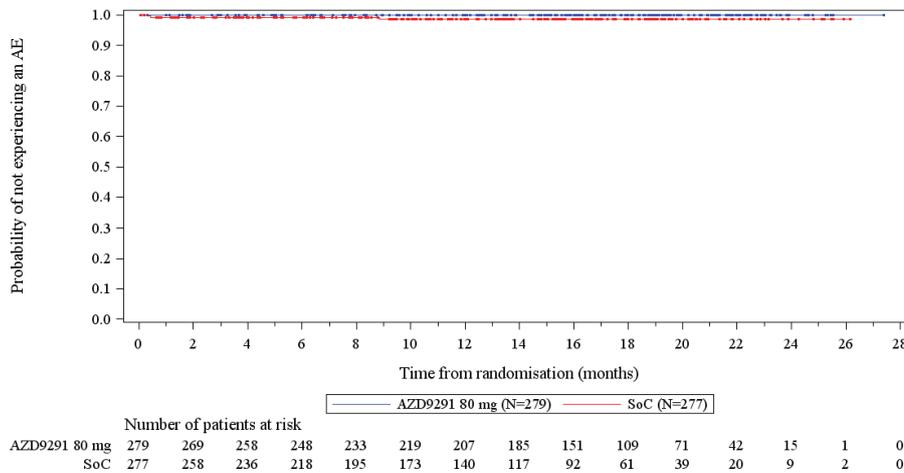


Abbildung 63: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Vascular disorders

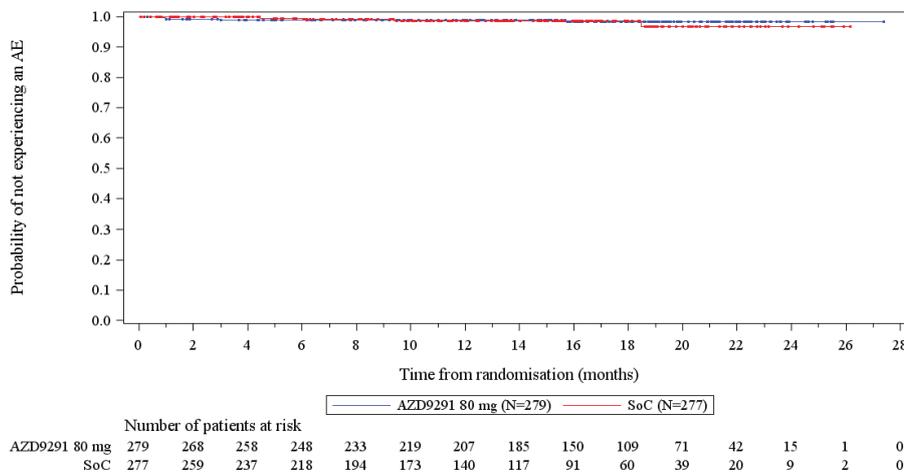


Abbildung 64: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Vascular disorders

**SUE auf Ebene der PT (Häufigkeit ≥1%)**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency >=1% Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency >=1%. PT=Diarrhoea

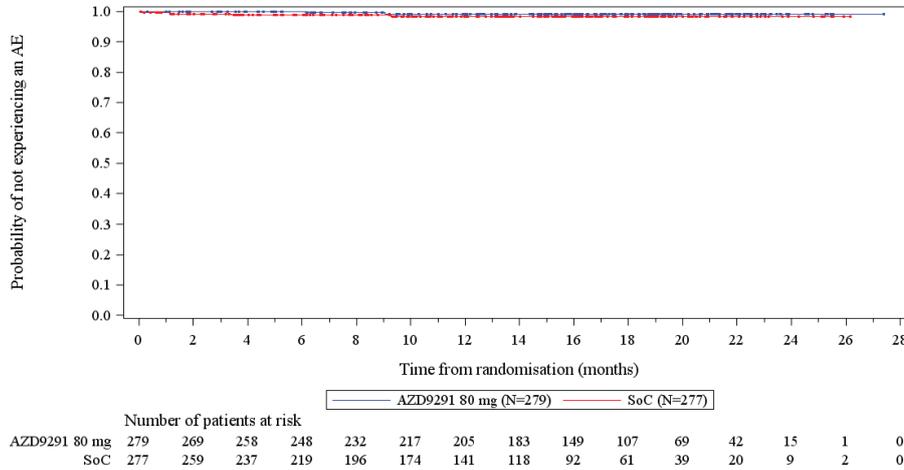


Abbildung 65: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency >=1% Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency >=1%. PT=Diarrhoea

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency >=1% Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency >=1%. PT=Drug-induced liver injury

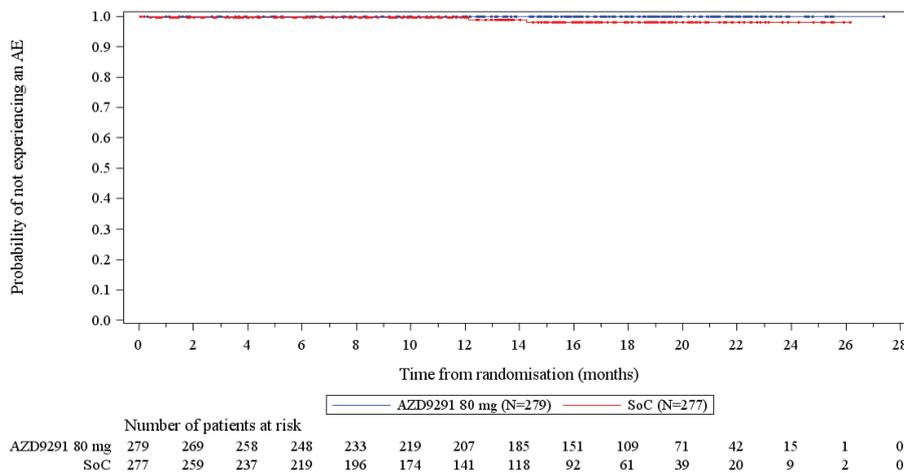


Abbildung 66: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency >=1% Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency >=1%. PT=Drug-induced liver injury

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Dyspnoea

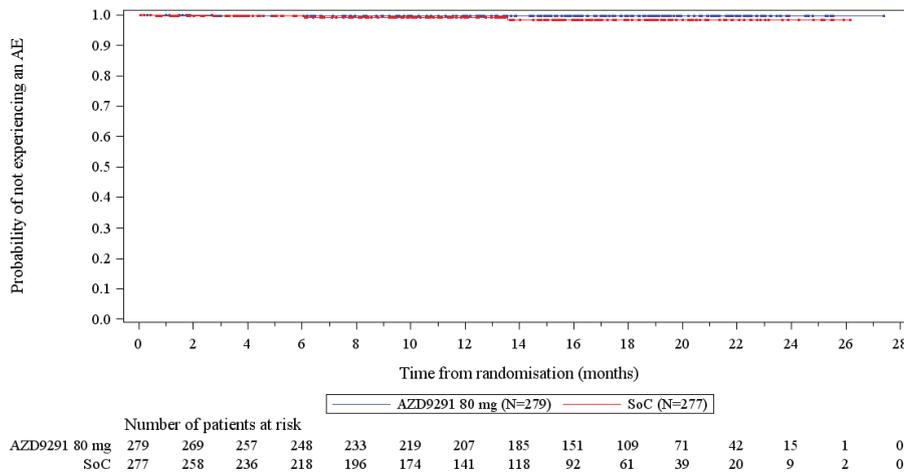


Abbildung 67: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Dyspnoea

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease

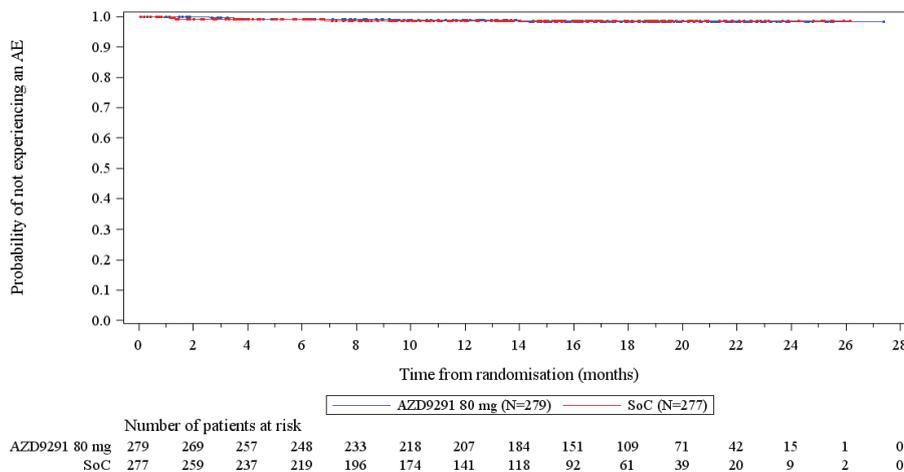


Abbildung 68: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pleural effusion

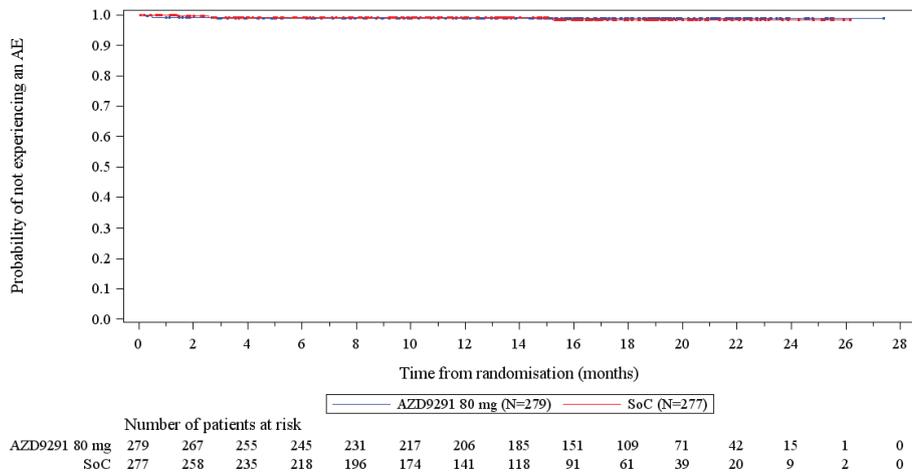


Abbildung 69: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pleural effusion

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia

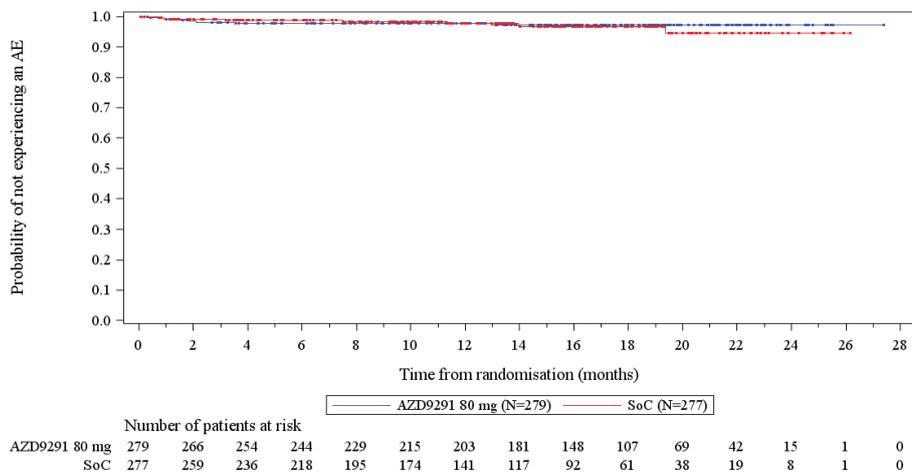


Abbildung 70: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pulmonary embolism

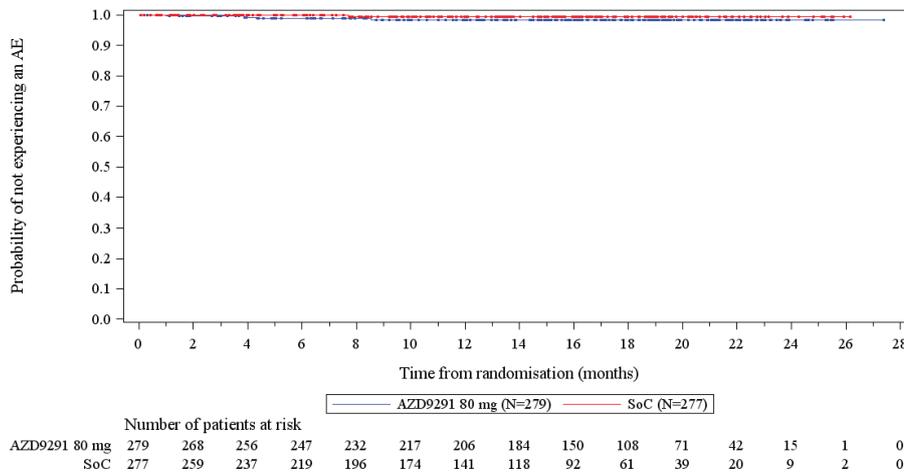


Abbildung 71: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pulmonary embolism

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Sepsis

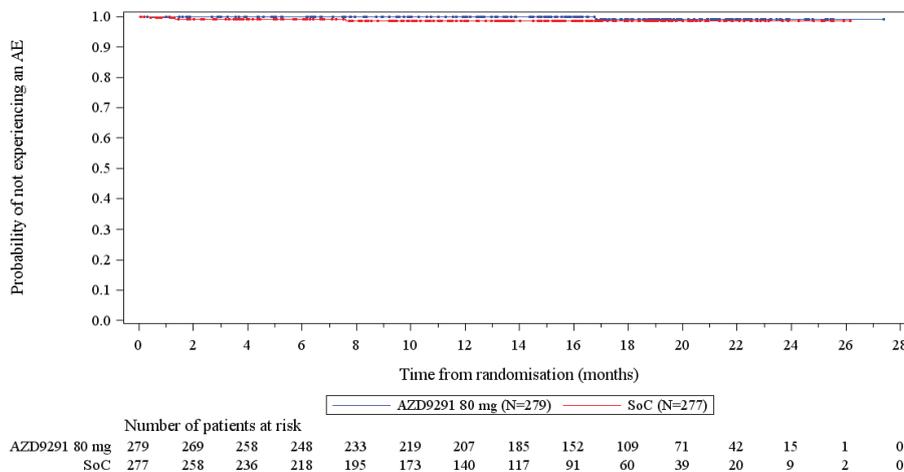


Abbildung 72: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Sepsis

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency >=1% Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency >=1%. PT=Vomiting

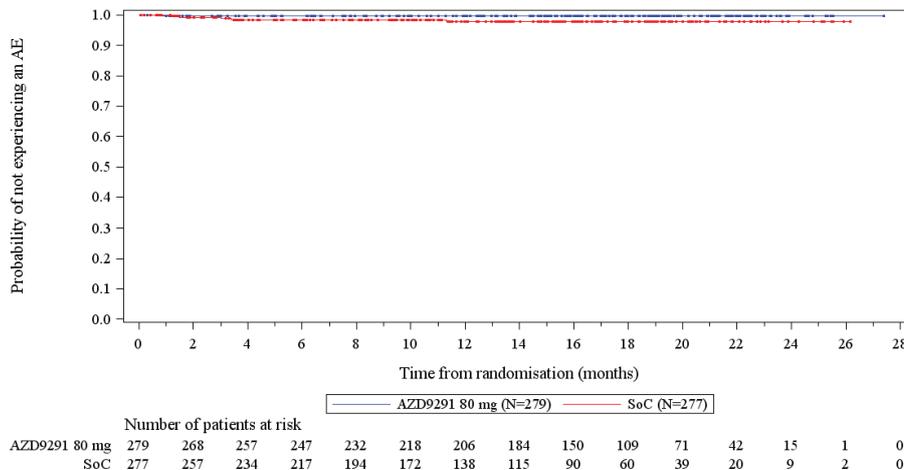


Abbildung 73: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency >=1% Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency >=1%. PT=Vomiting

### Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

### Therapieabbruch aufgrund von UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

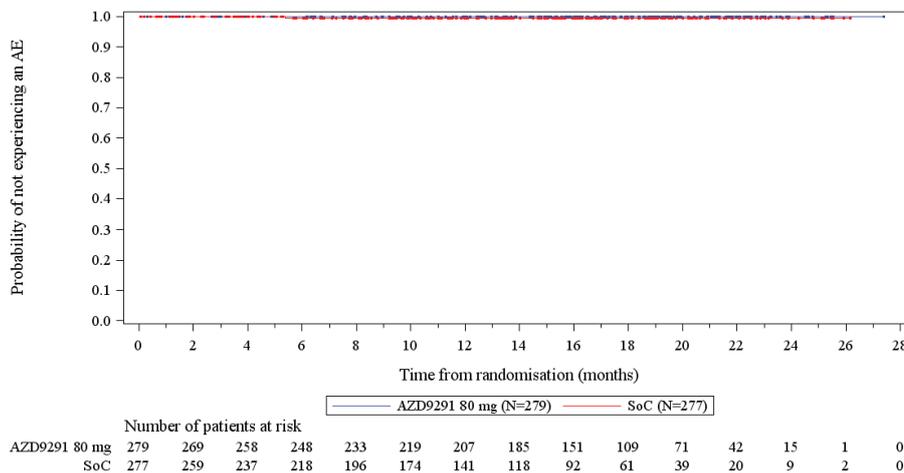


Abbildung 74: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Cardiac disorders

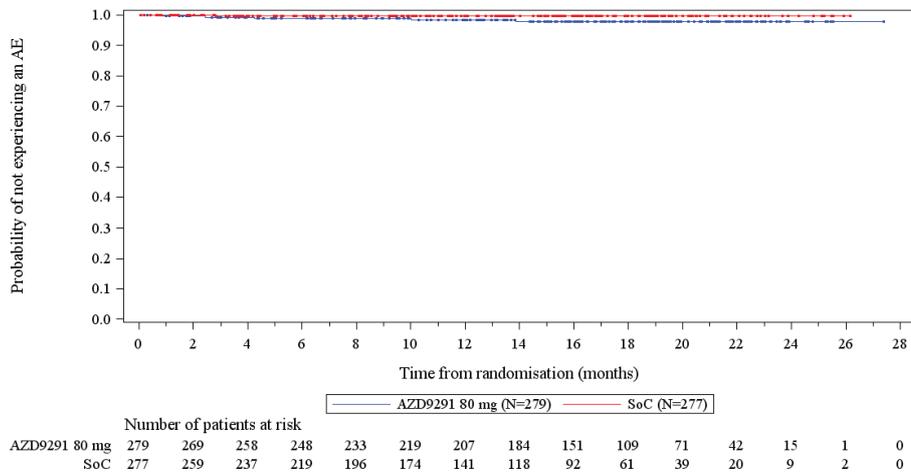


Abbildung 75: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Cardiac disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

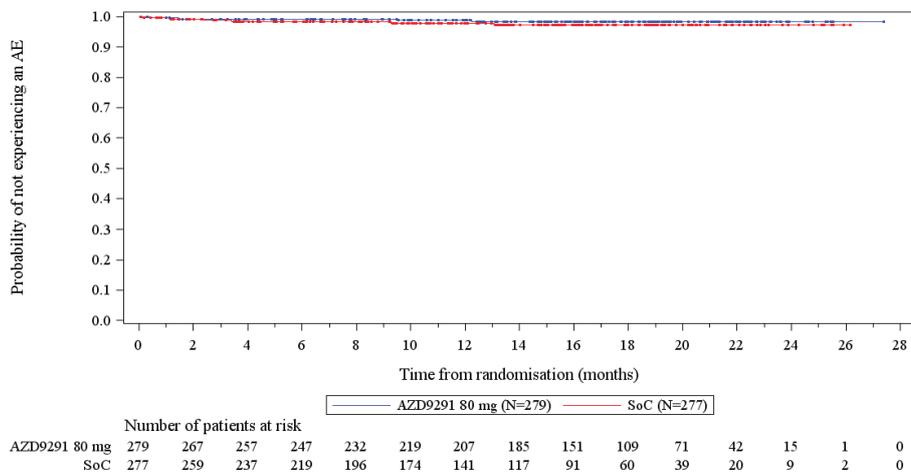


Abbildung 76: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

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

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

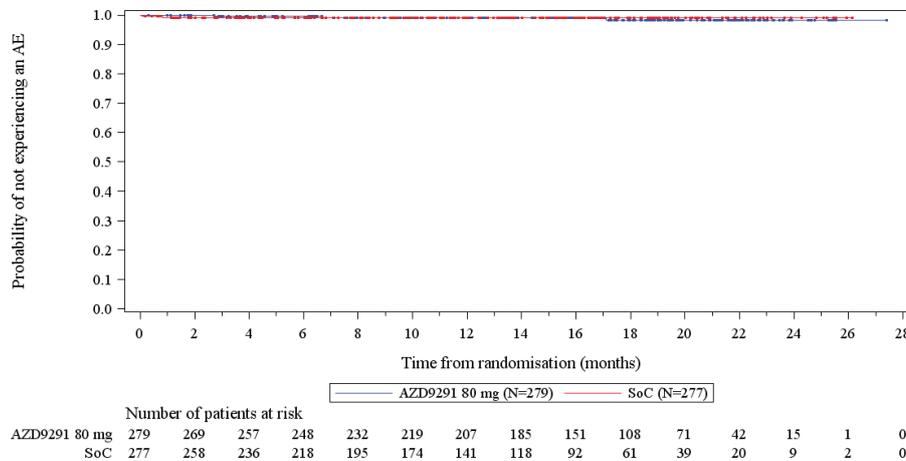


Abbildung 77: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

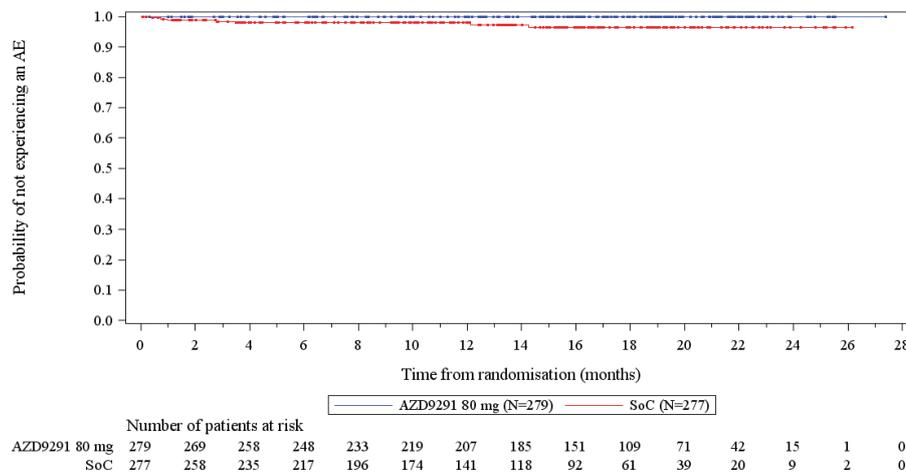


Abbildung 78: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Infections and infestations

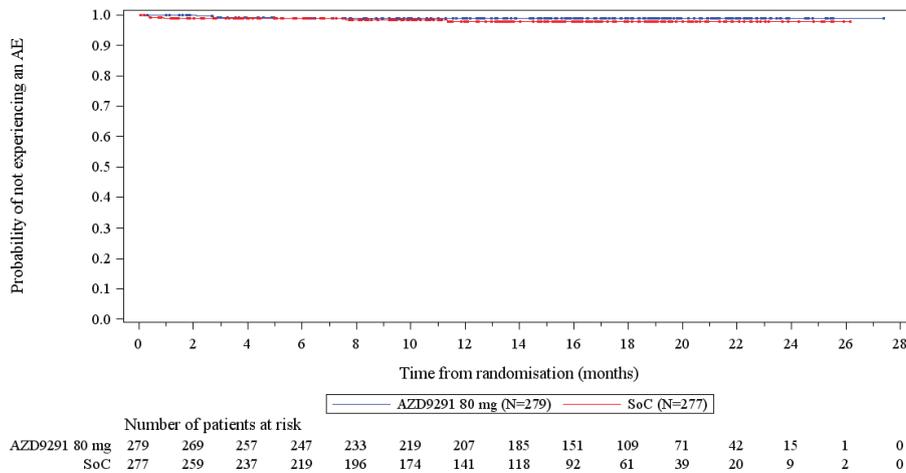


Abbildung 79: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Infections and infestations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

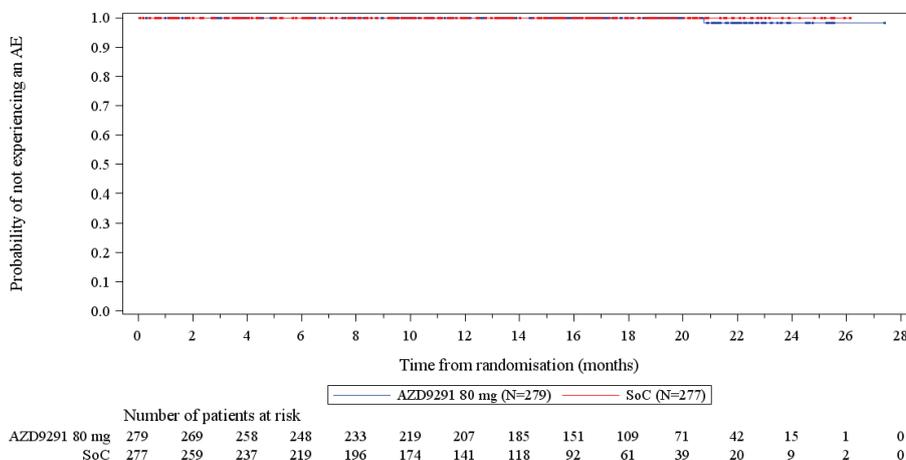


Abbildung 80: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations

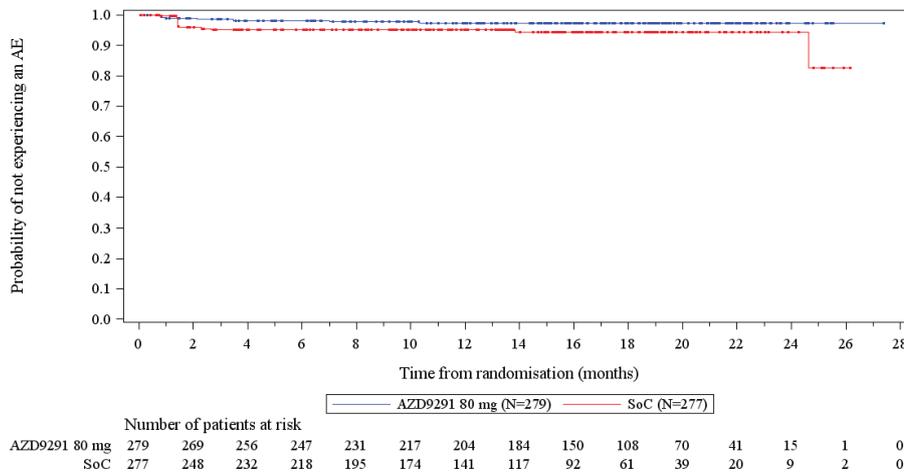


Abbildung 81: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

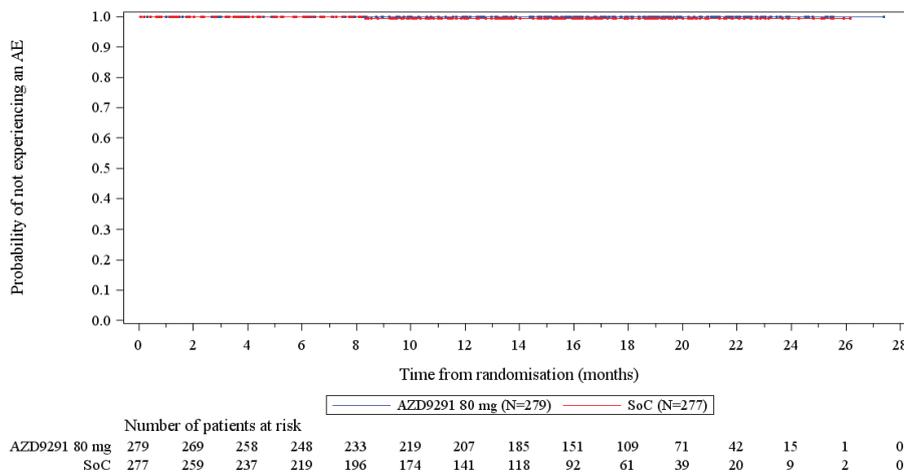


Abbildung 82: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

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

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Nervous system disorders

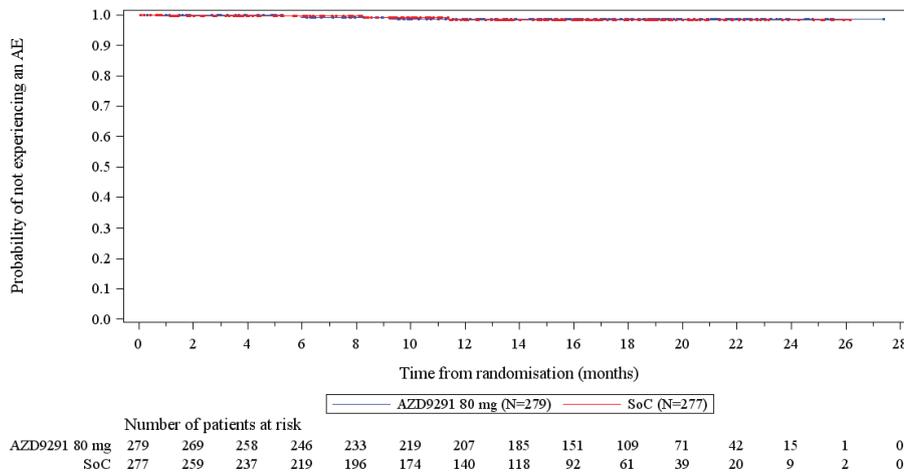


Abbildung 83: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Nervous system disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Psychiatric disorders

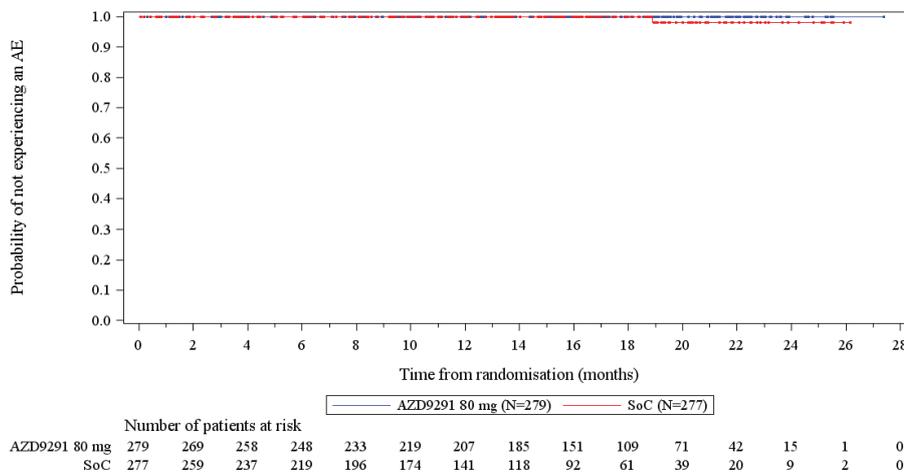


Abbildung 84: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Psychiatric disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

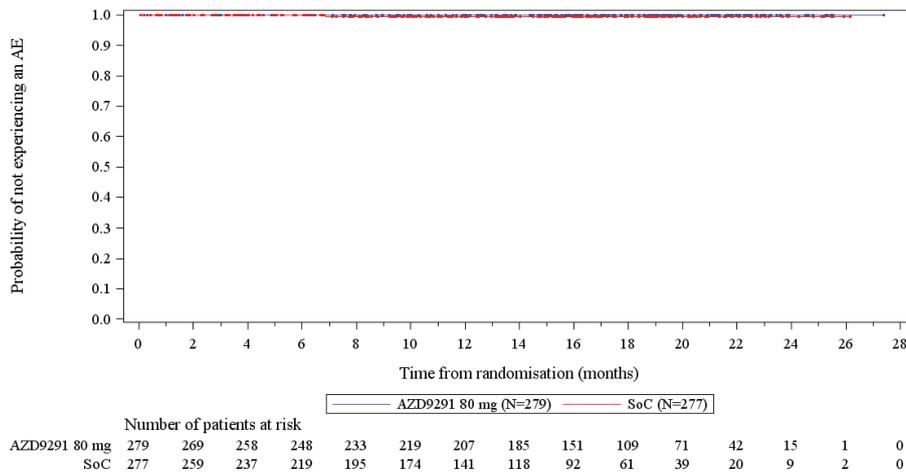


Abbildung 85: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

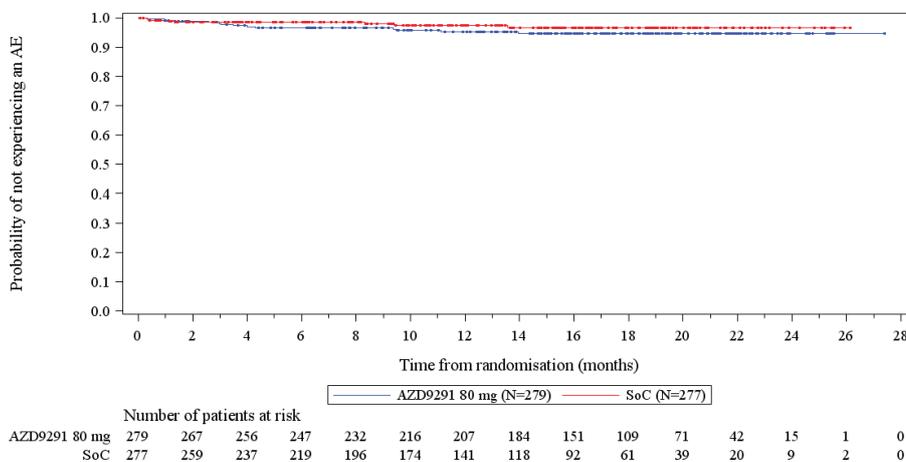


Abbildung 86: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

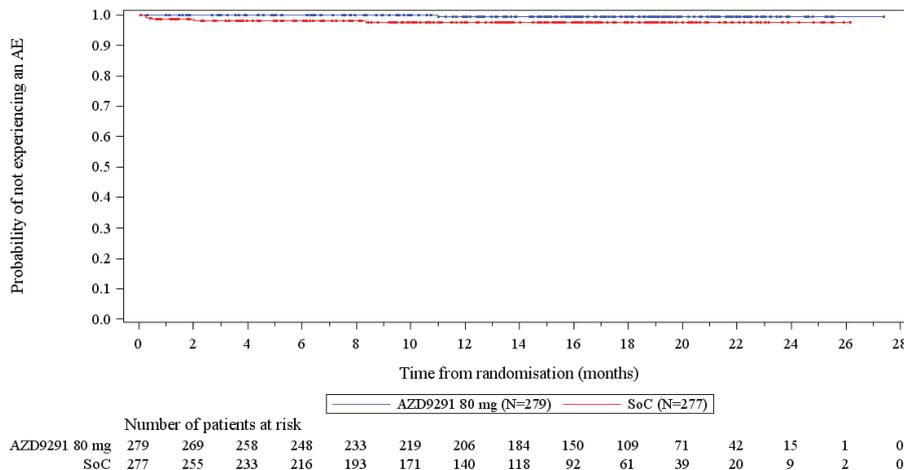


Abbildung 87: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Vascular disorders

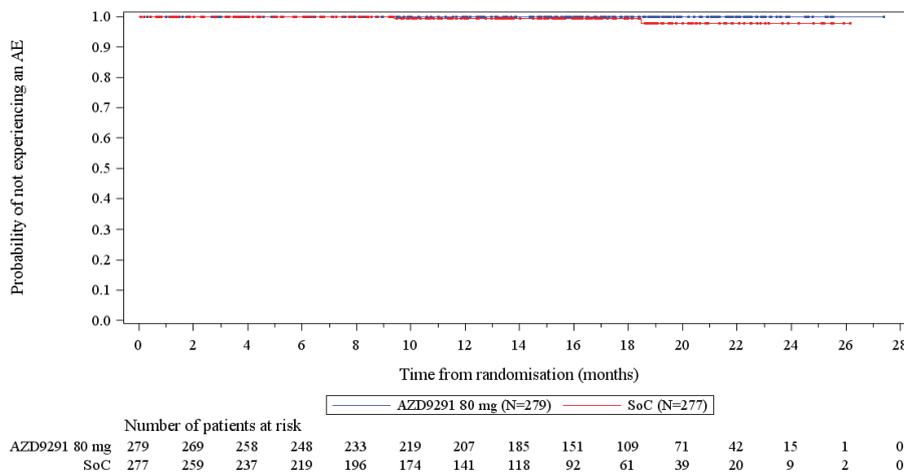


Abbildung 88: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Vascular disorders

**Therapieabbruch aufgrund von UE auf Ebene der PT (Häufigkeit ≥1%)**

Data Cut-Off: 12JUN2017  
 Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency >=1%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)  
 Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency >=1%. PT=Alanine aminotransferase increased

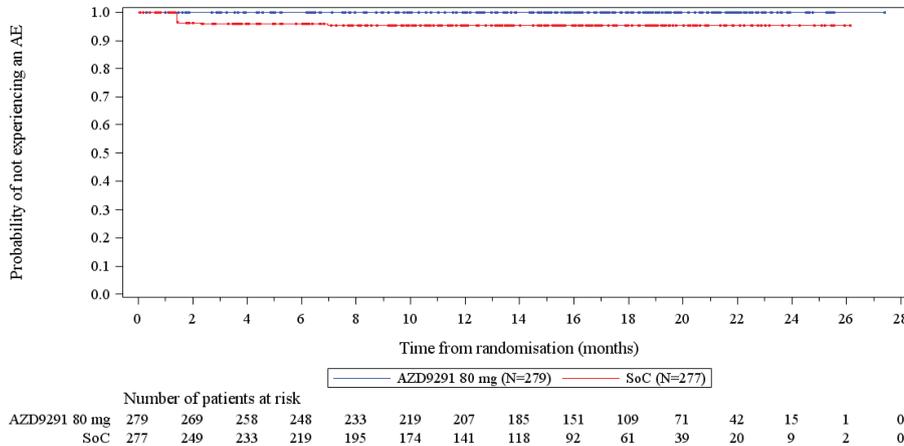


Abbildung 89: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency >=1%, Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency >=1%. PT=Alanine aminotransferase

Data Cut-Off: 12JUN2017  
 Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency >=1%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)  
 Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency >=1%. PT=Aspartate aminotransferase increased

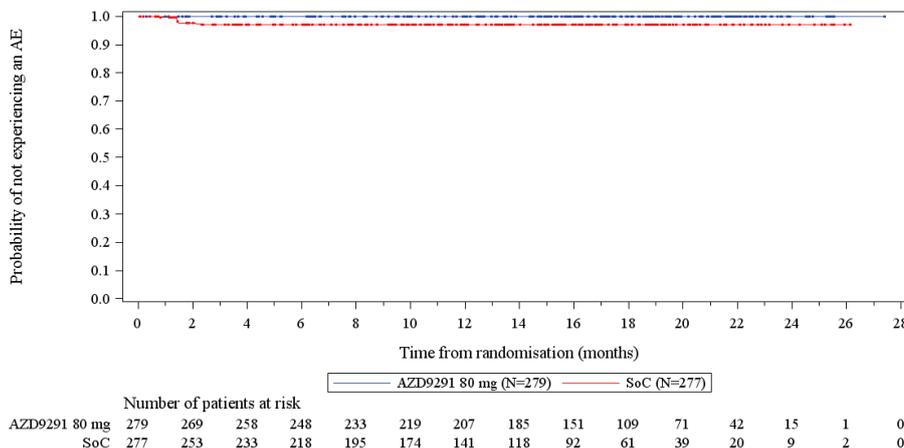


Abbildung 90: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency >=1%, Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency >=1%. PT=Aspartate aminotransferase

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Diarrhoea

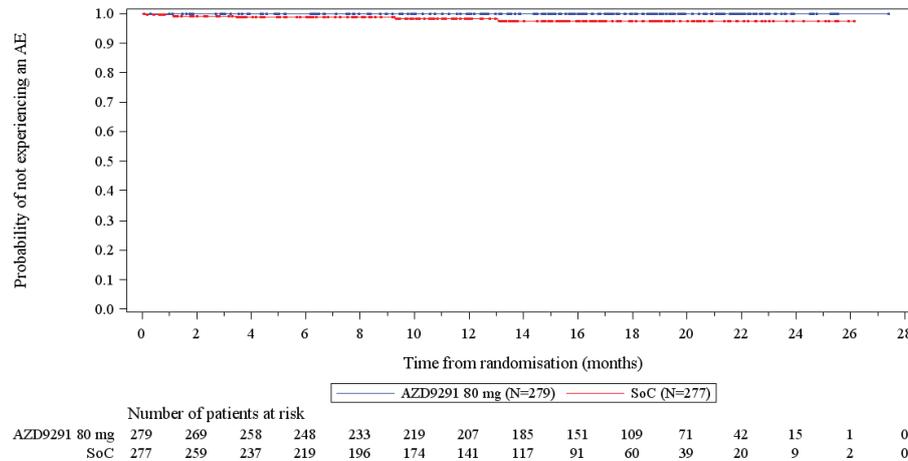


Abbildung 91: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Diarrhoea

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Drug-induced liver injury

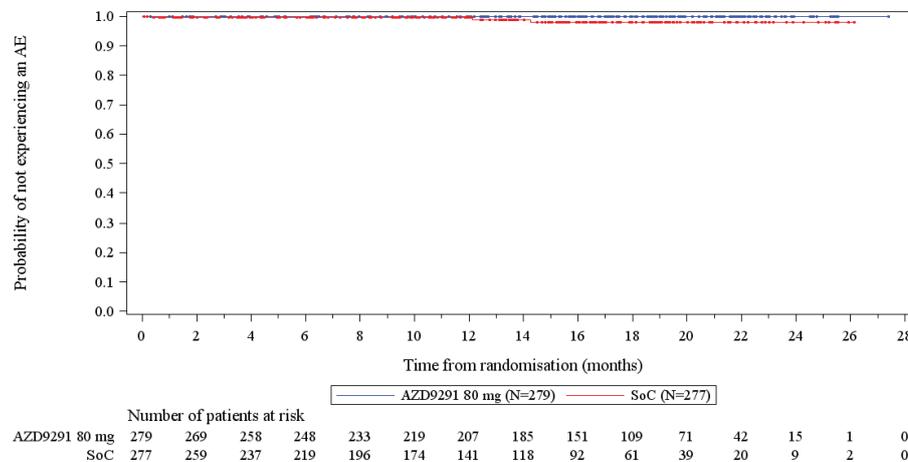


Abbildung 92: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Drug-induced liver injury

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged

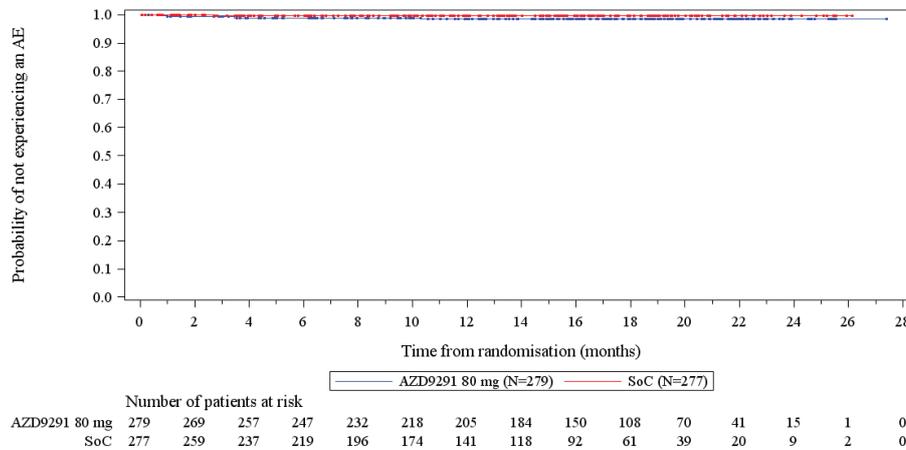


Abbildung 93: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Hepatic function abnormal

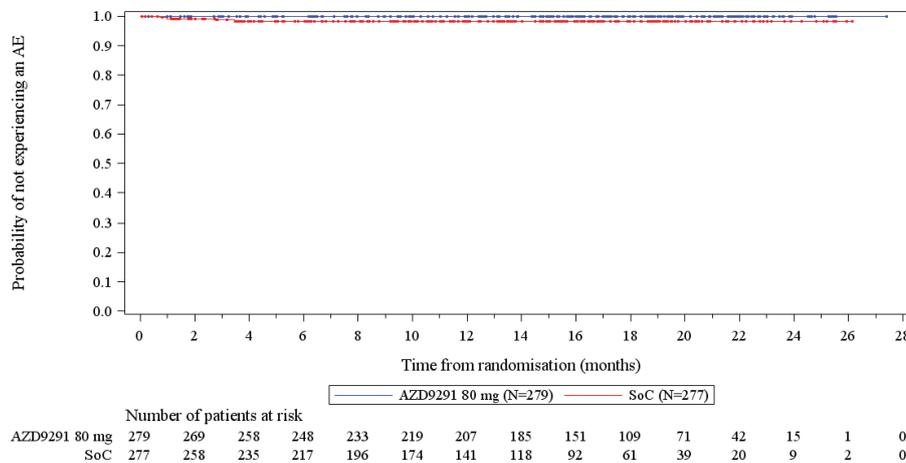


Abbildung 94: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Hepatic function abnormal

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease

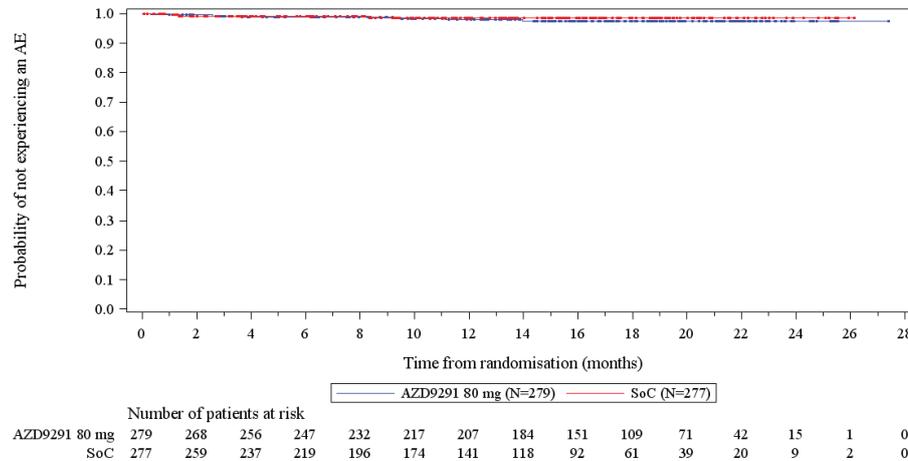


Abbildung 95: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia

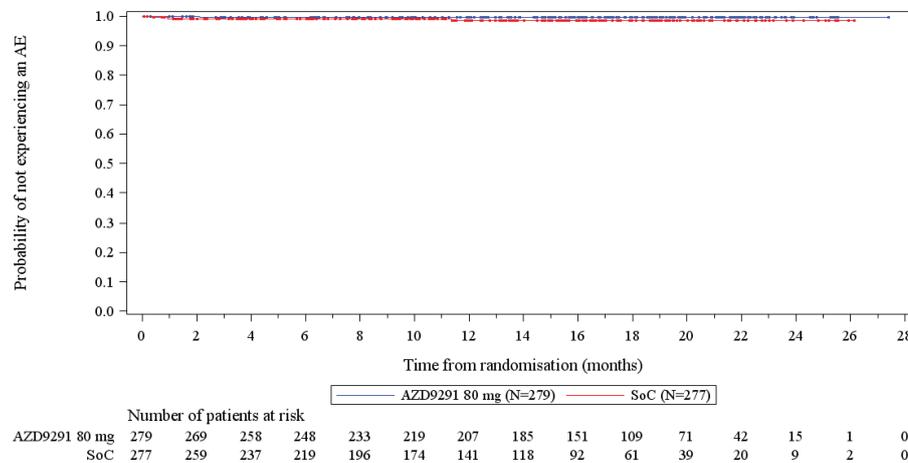


Abbildung 96: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency >=1%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency >=1%. PT=Pneumonitis

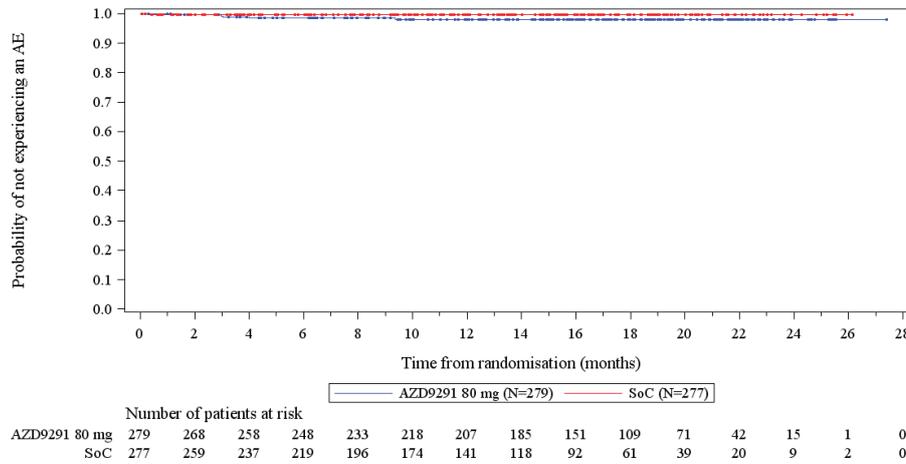


Abbildung 97: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency >=1%, Kaplan Meier Plot Safety analysis set - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency >=1%. PT=Pneumonitis

### Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq 3$

#### UE mit CTCAE Grad $\geq 3$ auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

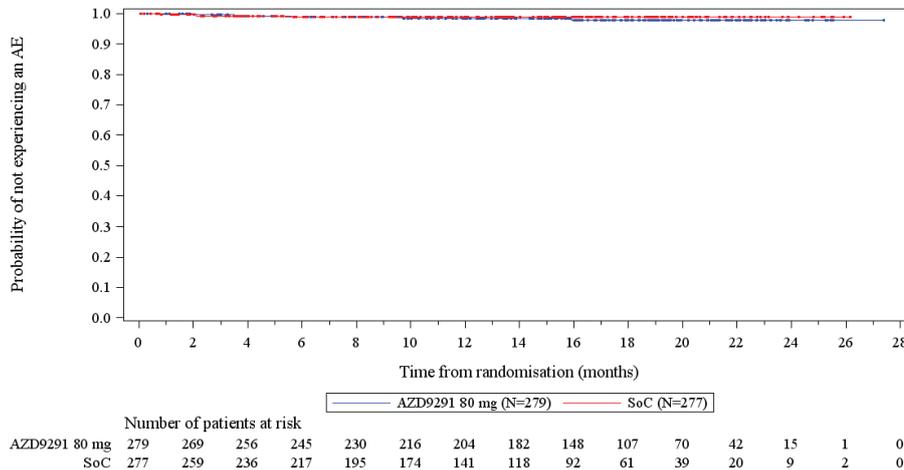


Abbildung 98: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Cardiac disorders

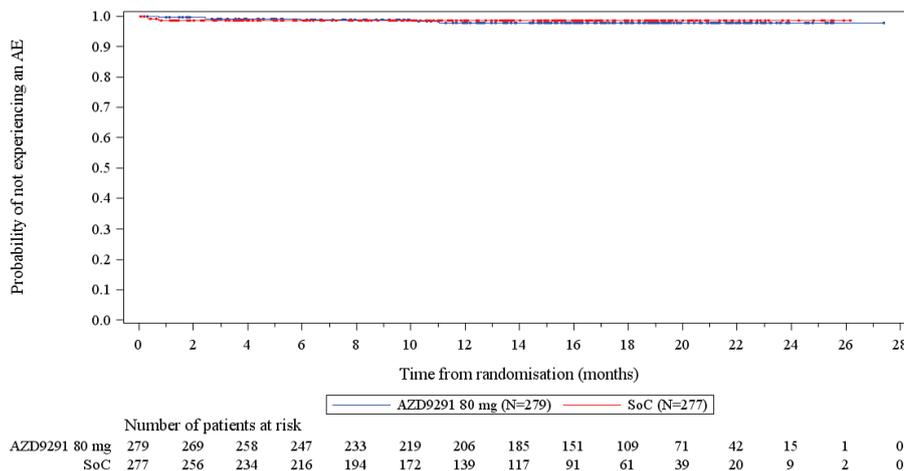


Abbildung 99: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Cardiac disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders

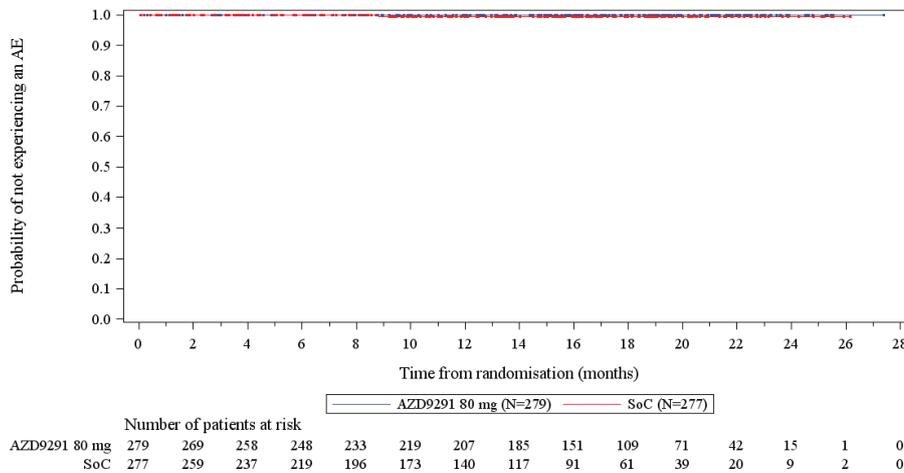


Abbildung 100: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Endocrine disorders

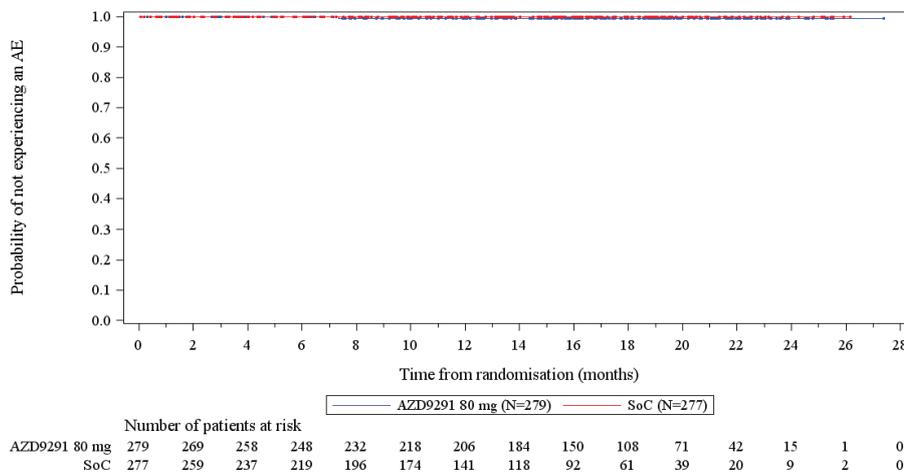


Abbildung 101: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Endocrine disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Eye disorders

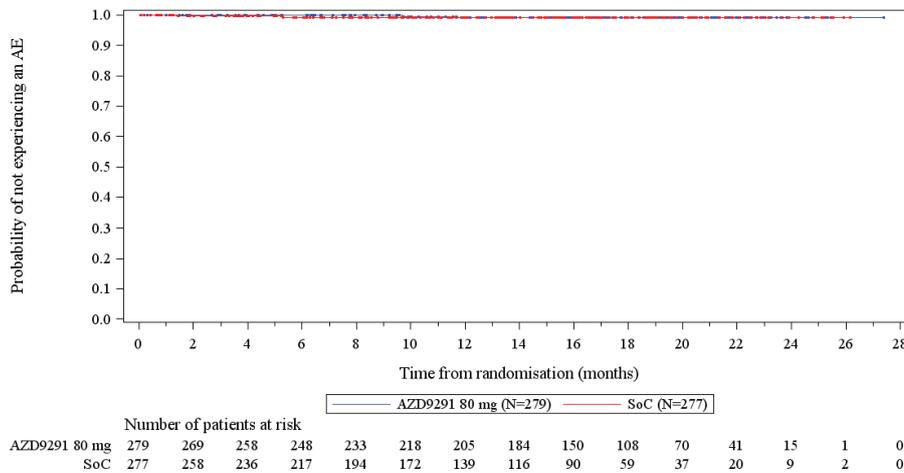


Abbildung 102: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Eye disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

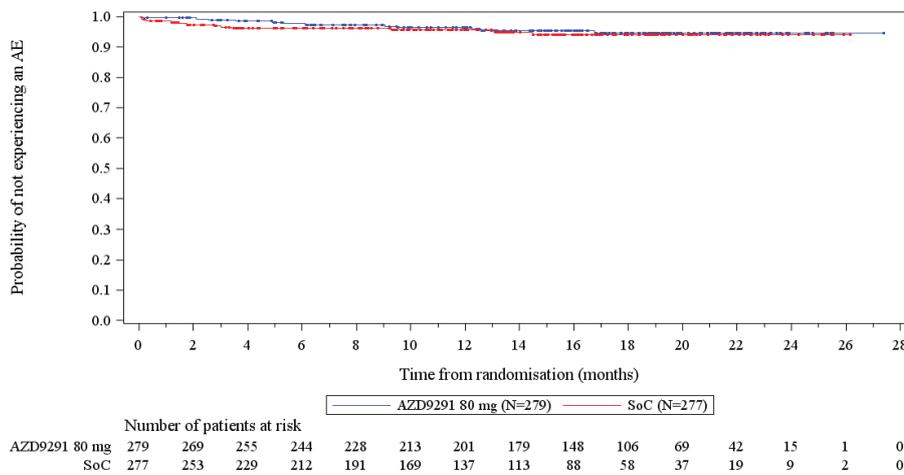


Abbildung 103: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

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

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

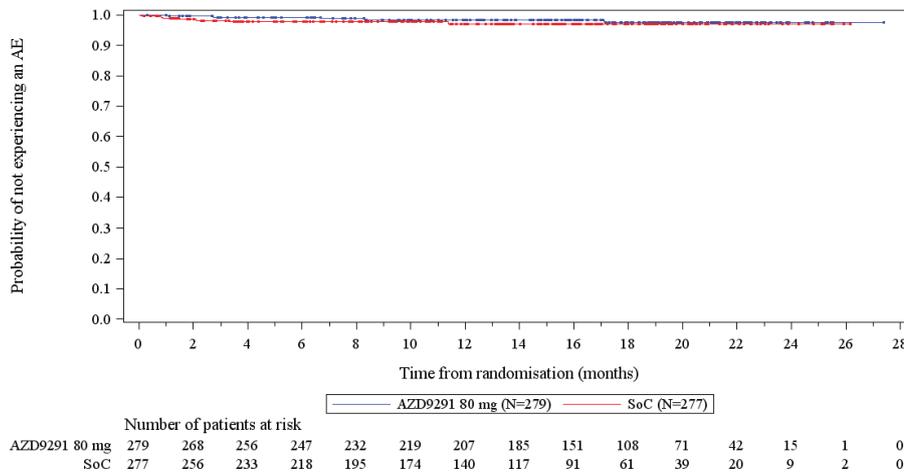


Abbildung 104: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

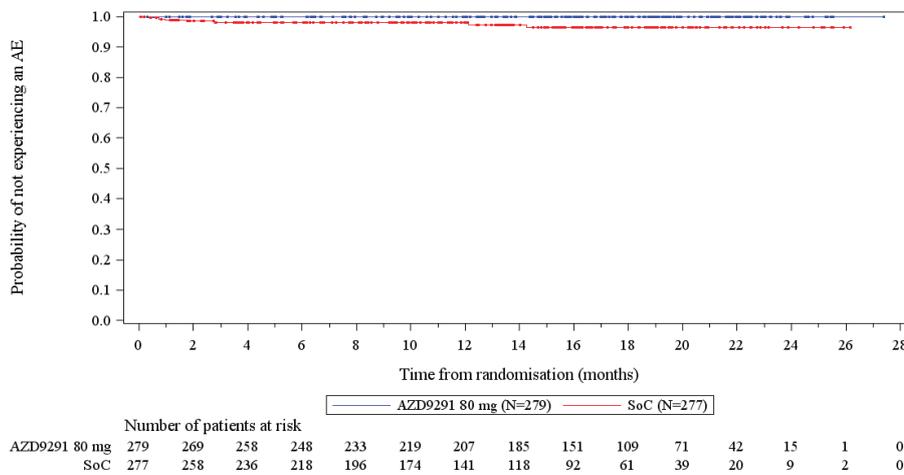


Abbildung 105: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Infections and infestations

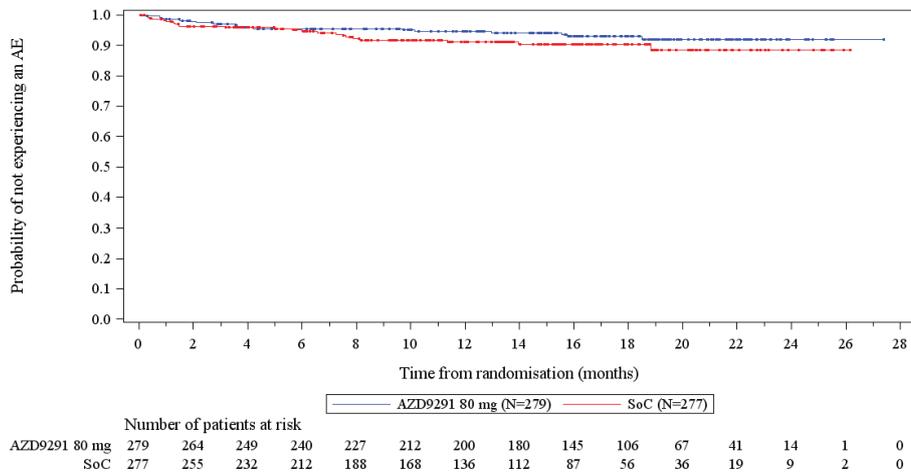


Abbildung 106: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Infections and infestations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

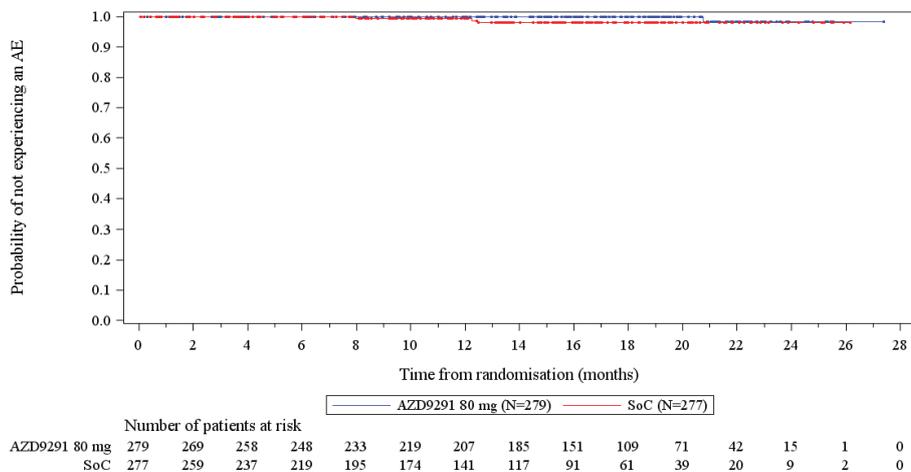


Abbildung 107: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Investigations

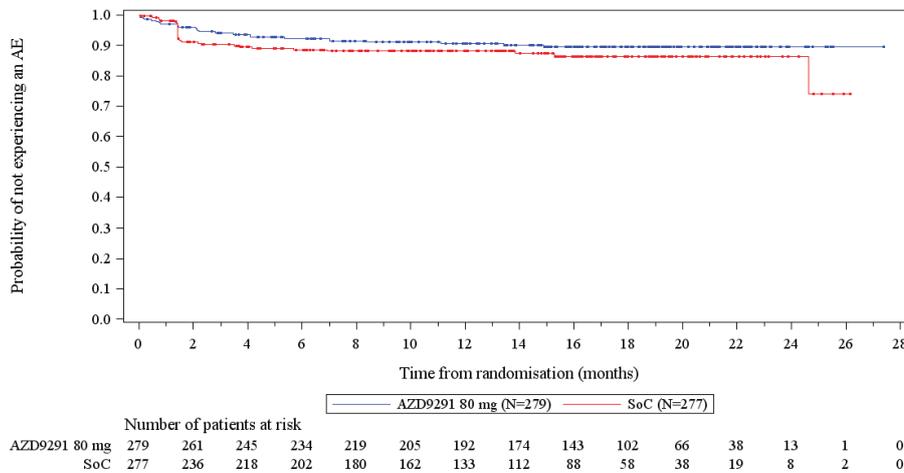


Abbildung 108: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Investigations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

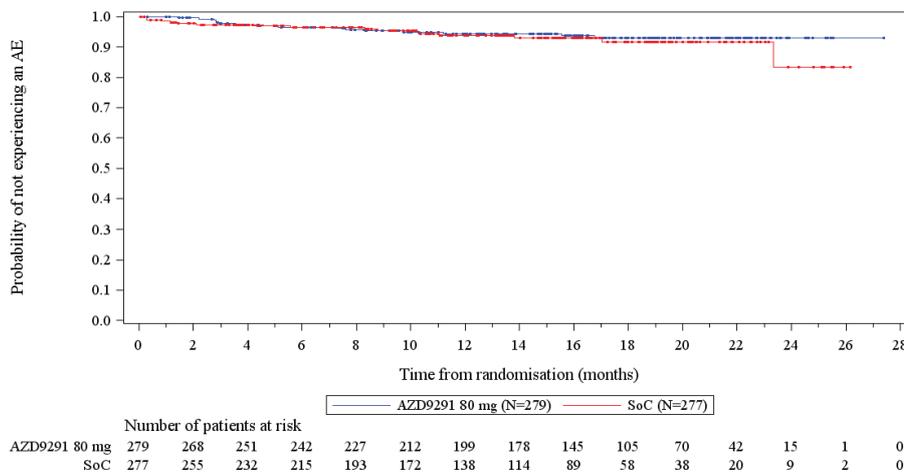


Abbildung 109: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

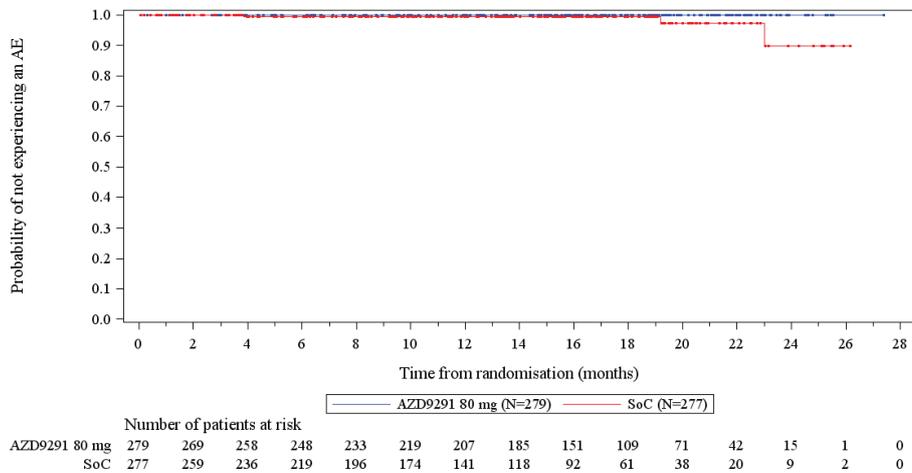


Abbildung 110: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

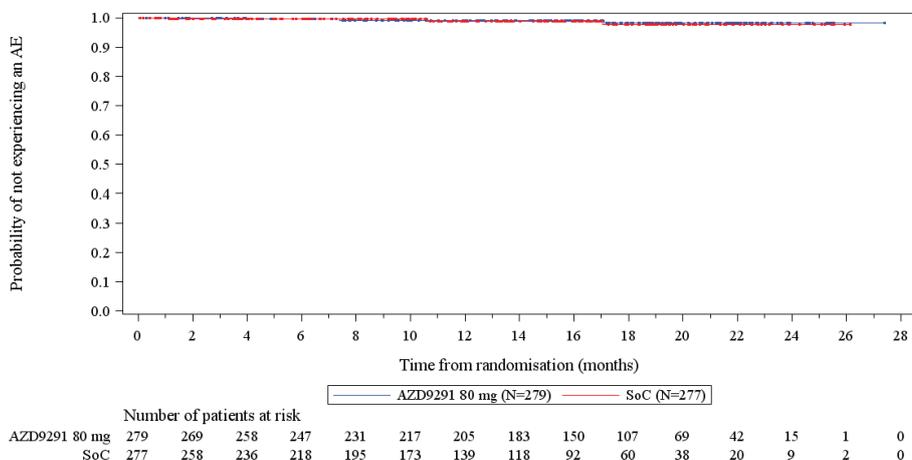


Abbildung 111: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Nervous system disorders

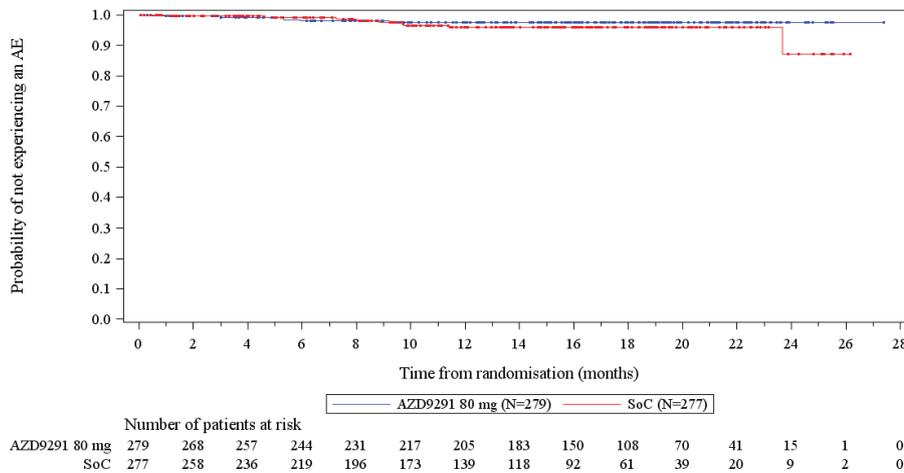


Abbildung 112: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Nervous system disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Psychiatric disorders

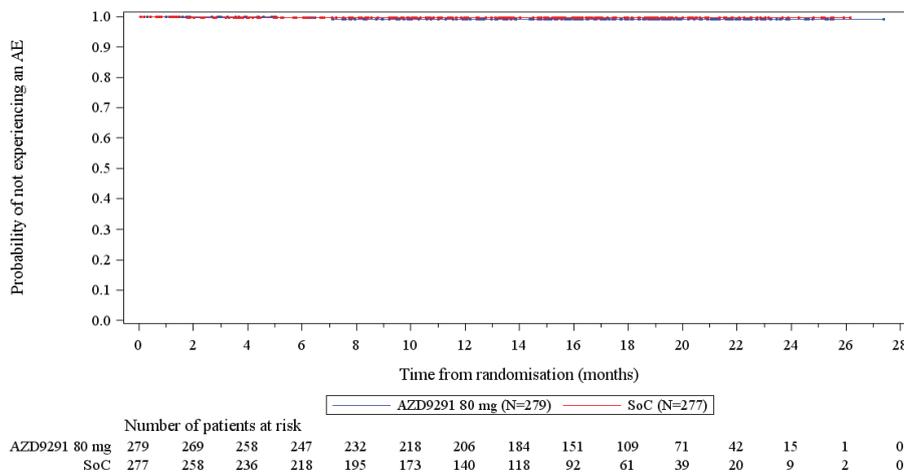


Abbildung 113: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Psychiatric disorders

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

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

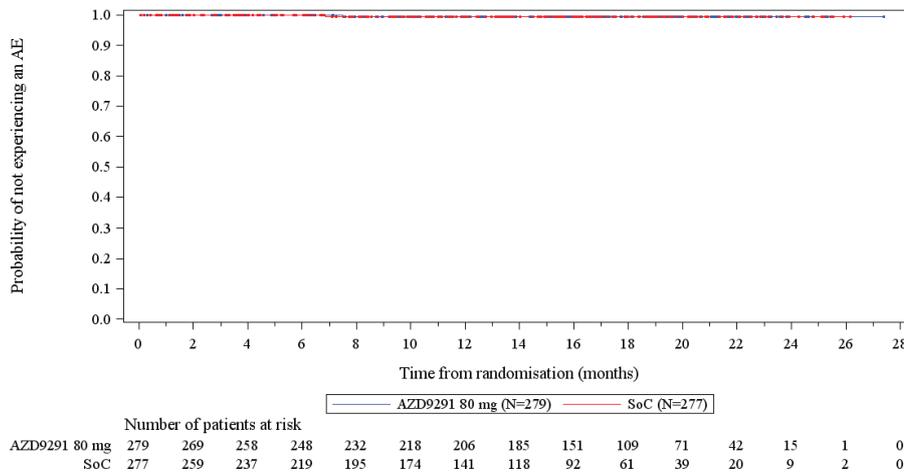


Abbildung 114: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

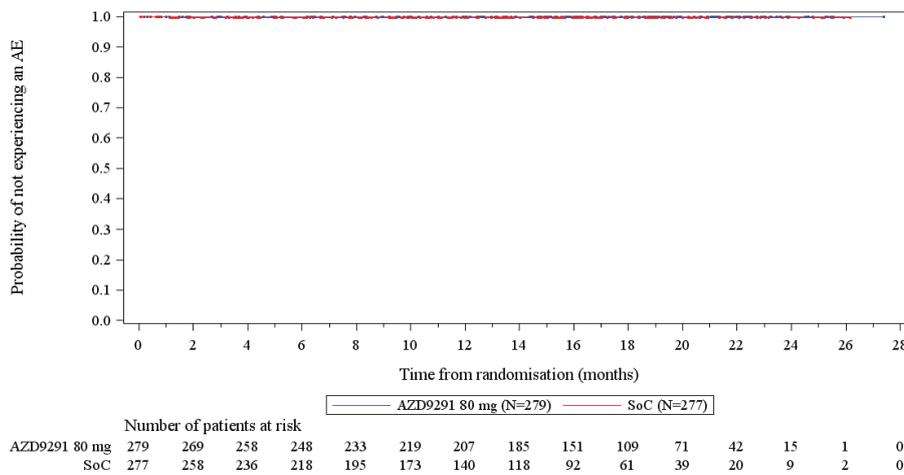


Abbildung 115: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

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

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

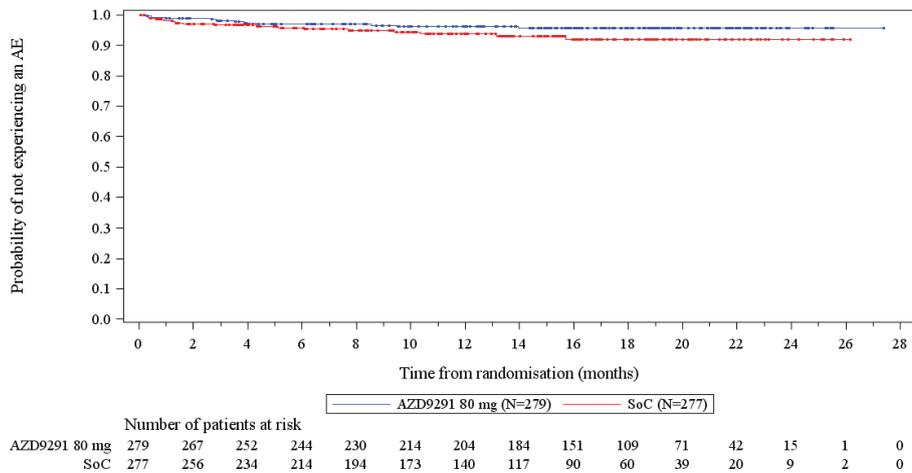


Abbildung 116: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

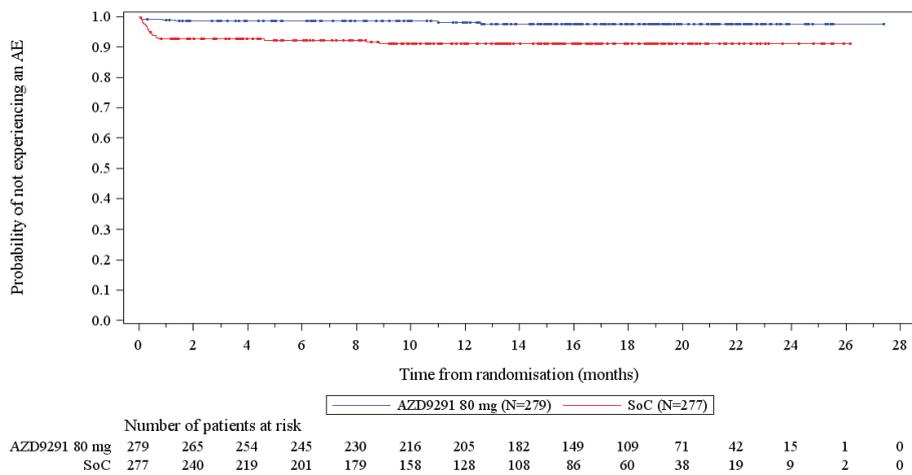


Abbildung 117: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Vascular disorders

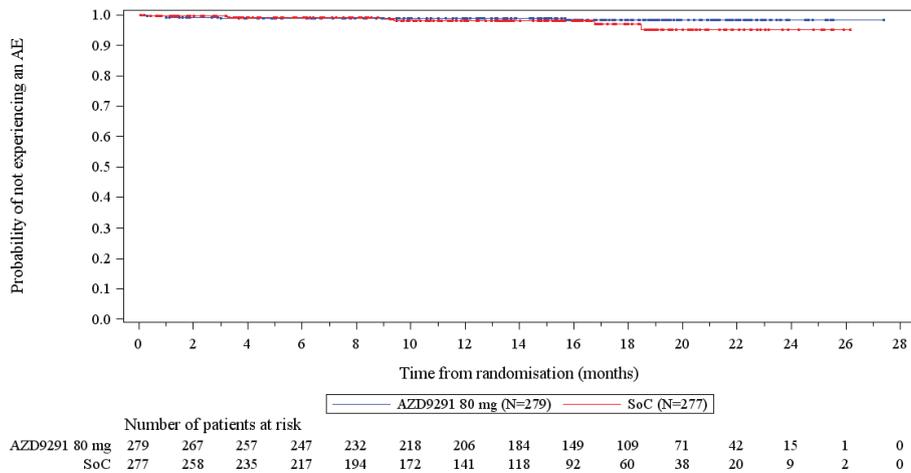


Abbildung 118: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Vascular disorders

### UE mit CTCAE Grad $\geq 3$ auf Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 5\%$ )

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.46 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  and frequency  $\geq 5\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any PT with CTCAE grade  $\geq 3$  and frequency  $\geq 5\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased

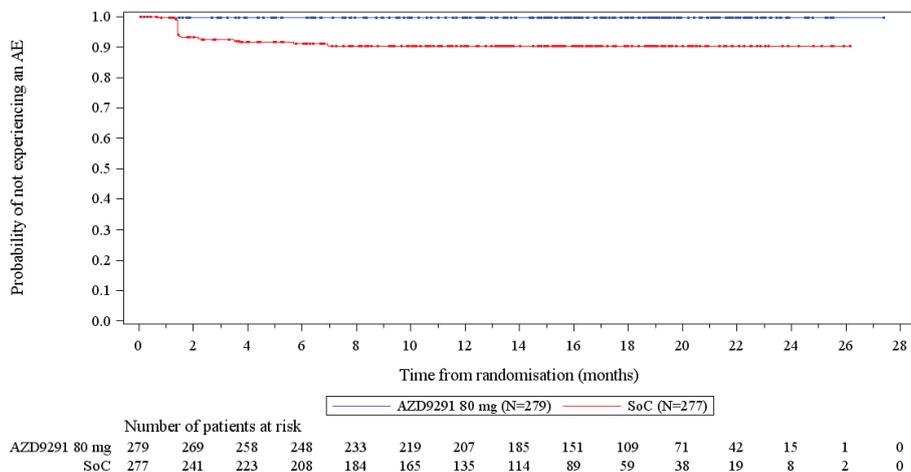


Abbildung 119: [Figure 11.2.46] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  and frequency  $\geq 5\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any PT with CTCAE grade  $\geq 3$  and frequency  $\geq 5\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased

### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

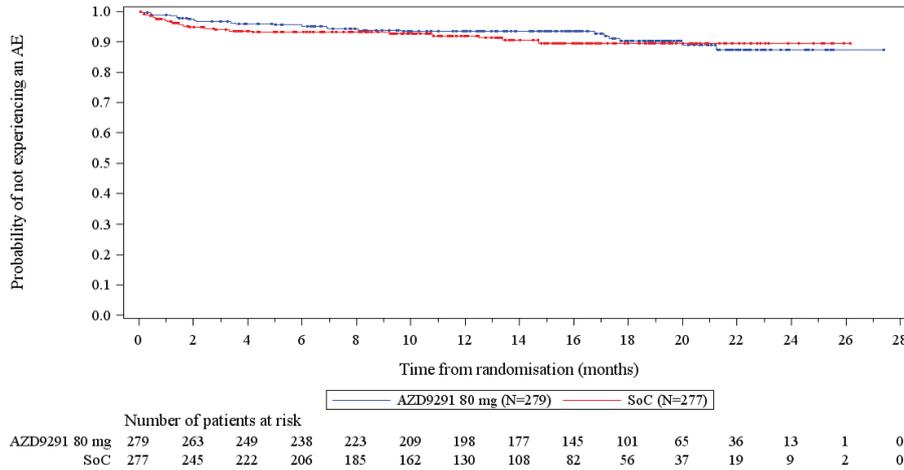


Abbildung 120: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Anorexia

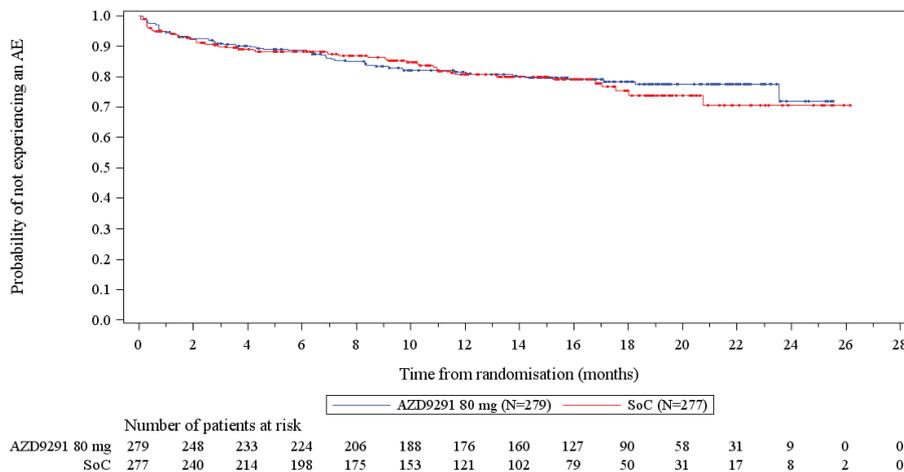


Abbildung 121: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Anorexia

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Asthenia

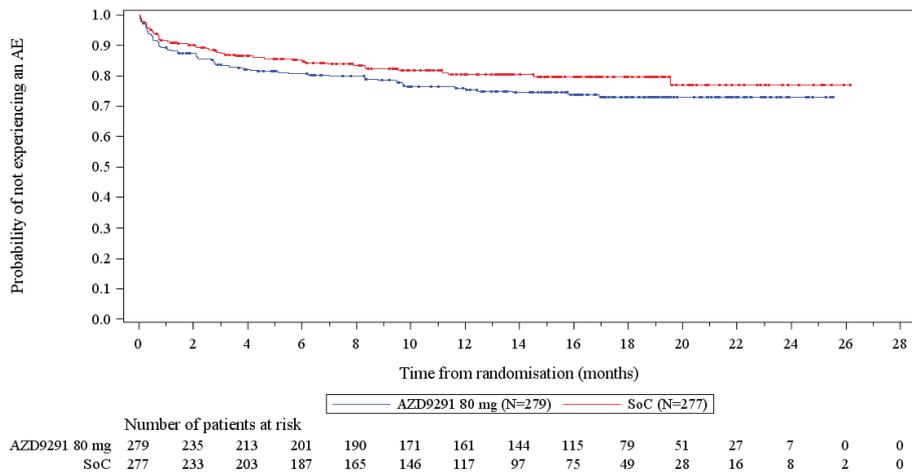


Abbildung 122: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Asthenia

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT)

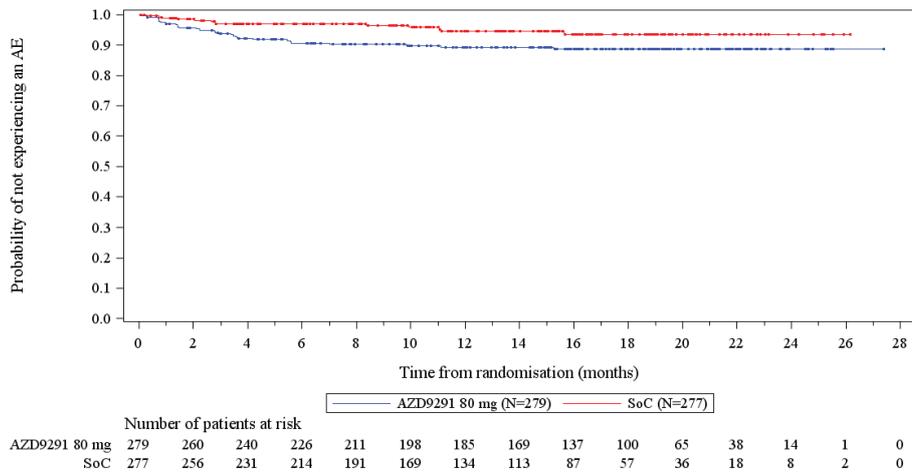


Abbildung 123: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT)

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (cardiac failure)

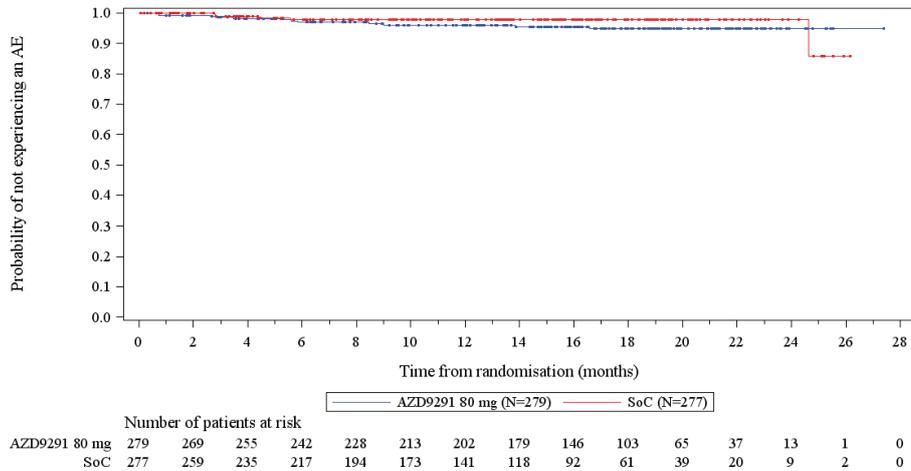


Abbildung 124: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (cardiac failure)

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Diarrhoea

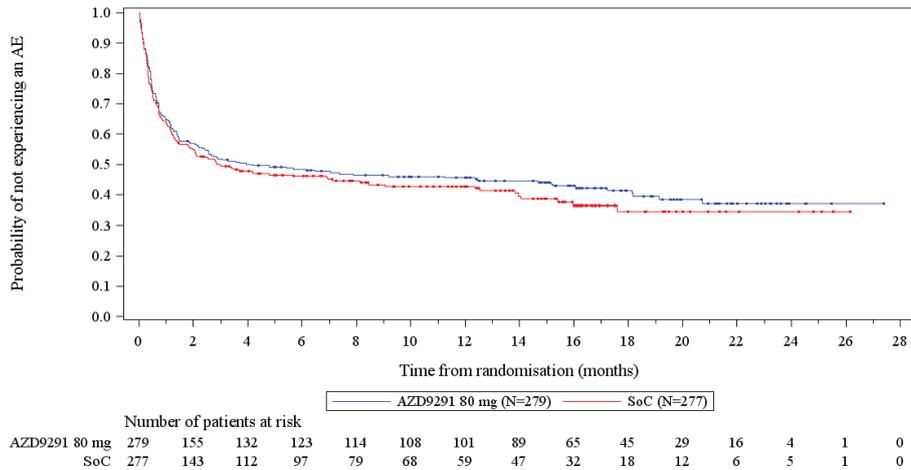


Abbildung 125: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Diarrhoea

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Dry Mouth

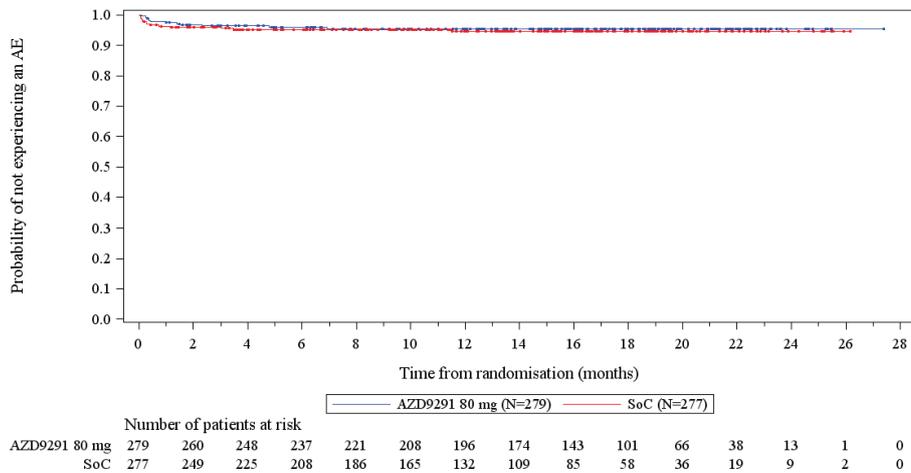


Abbildung 126: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Dry Mouth

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Haemorrhages

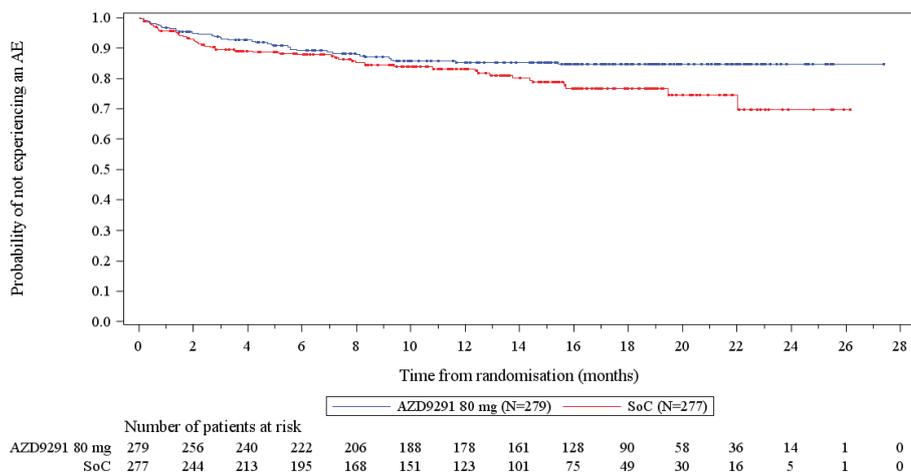


Abbildung 127: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Haemorrhages

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Hepatic

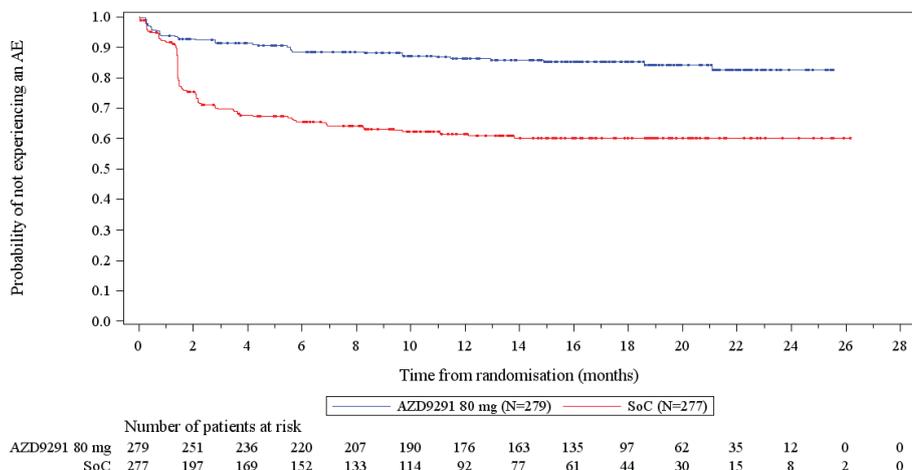


Abbildung 128: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Hepatic

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=ILD and pneumonitis

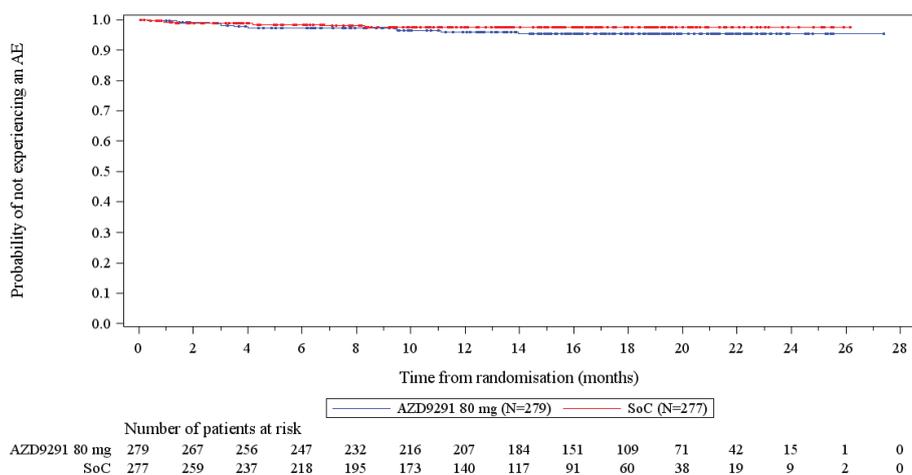


Abbildung 129: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=ILD and pneumonitis

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

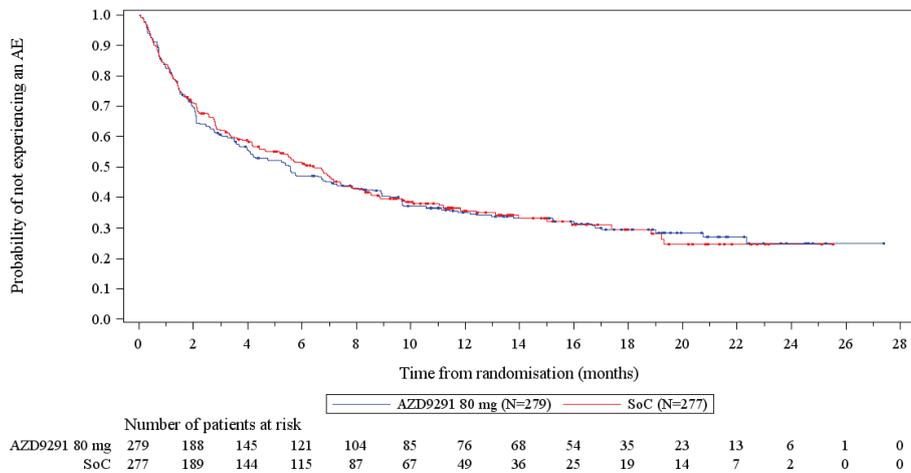


Abbildung 130: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Nail Effects

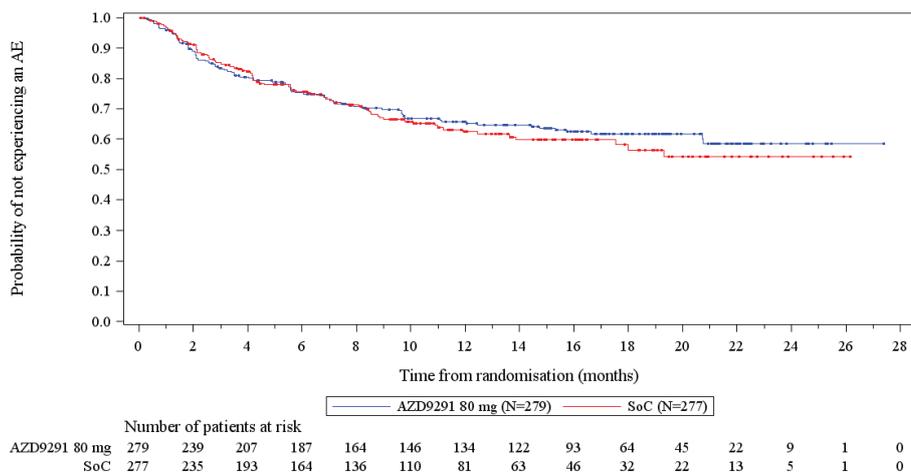


Abbildung 131: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Nail Effects

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Nausea

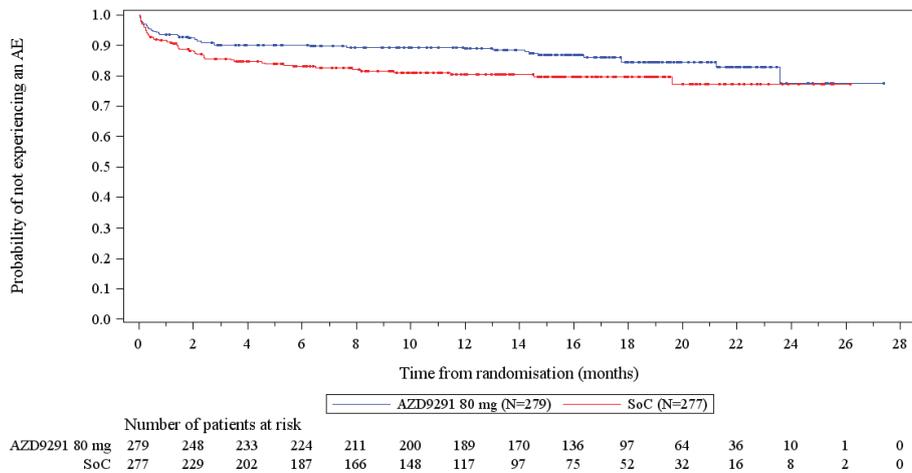


Abbildung 132: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Nausea

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Ocular effects

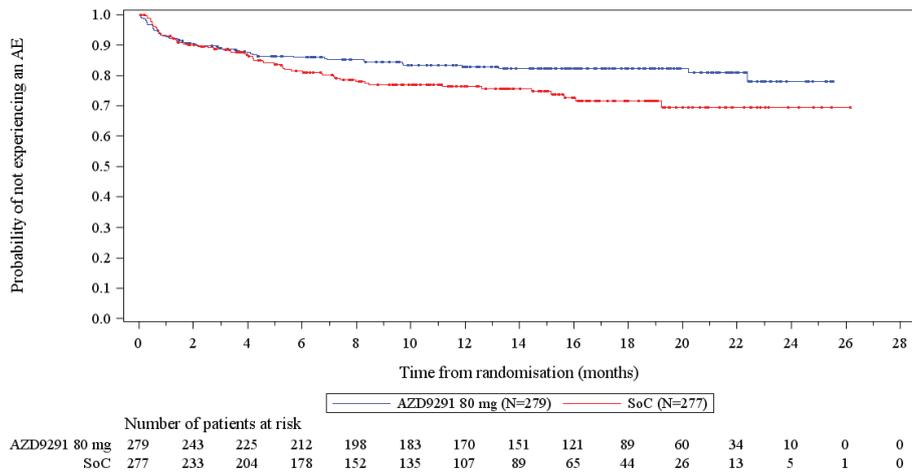


Abbildung 133: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Ocular effects

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Renal

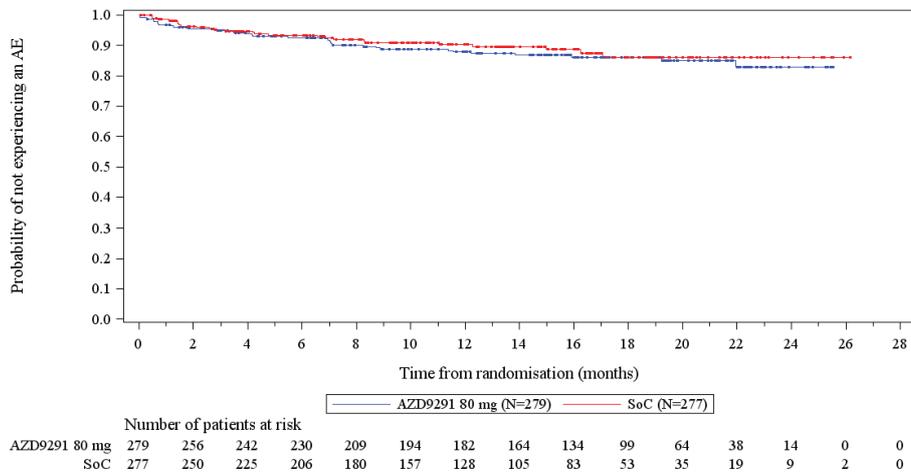


Abbildung 134: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Renal

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Skin Effects

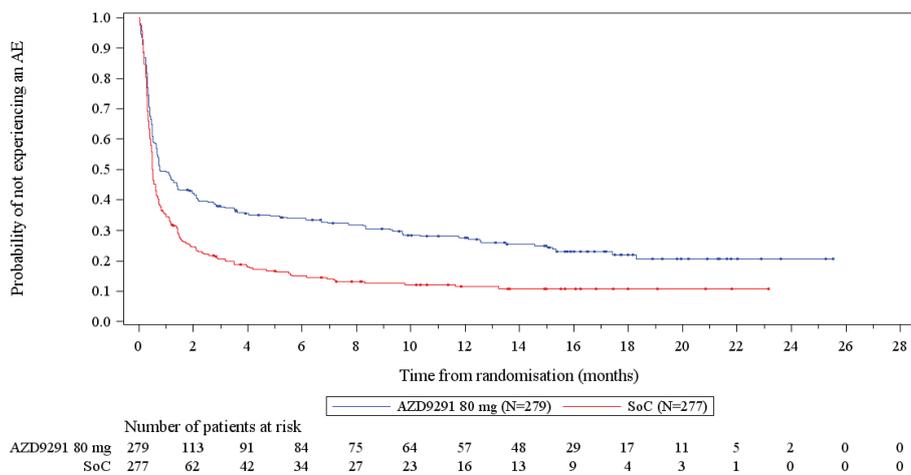


Abbildung 135: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Skin Effects

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Skin and subcutaneous tissue disorders

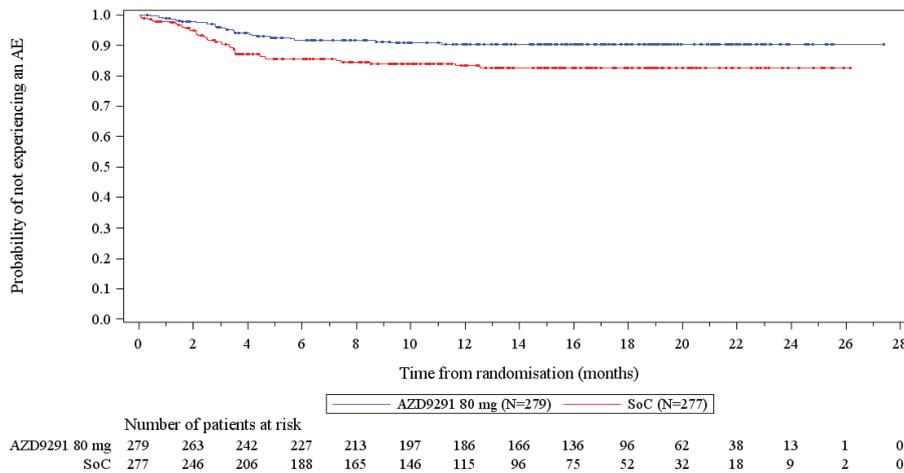


Abbildung 136: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Upper GI tract inflammatory events

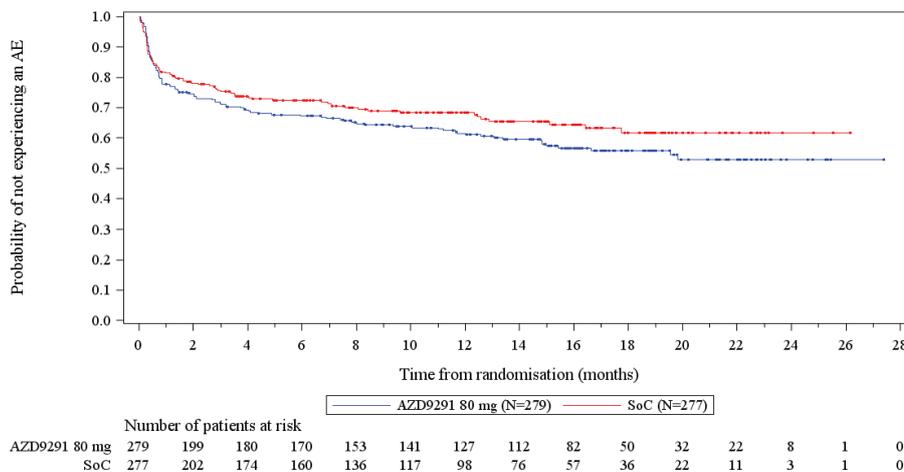


Abbildung 137: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Upper GI tract inflammatory events

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Vomiting

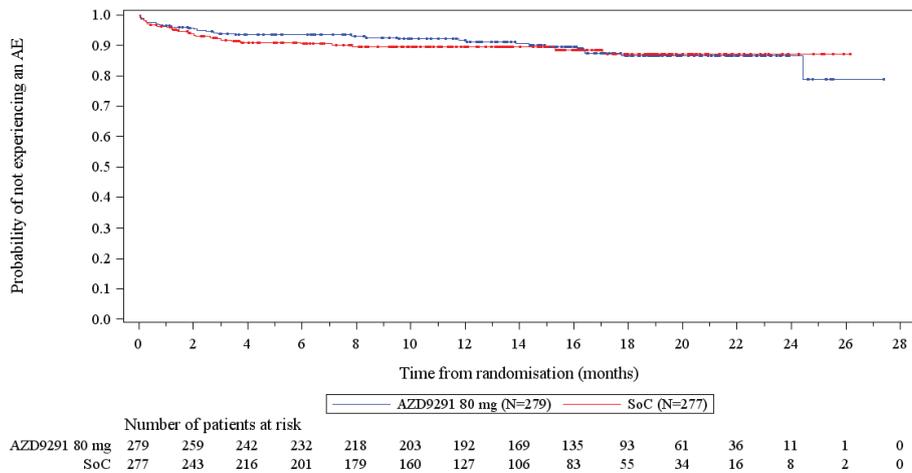


Abbildung 138: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Vomiting

## Subgruppenanalysen

### Subgruppenmerkmal Geschlecht

#### Morbidität

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.3.21.1 Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

Gender

Pain in Arm or Shoulder Score Deterioration

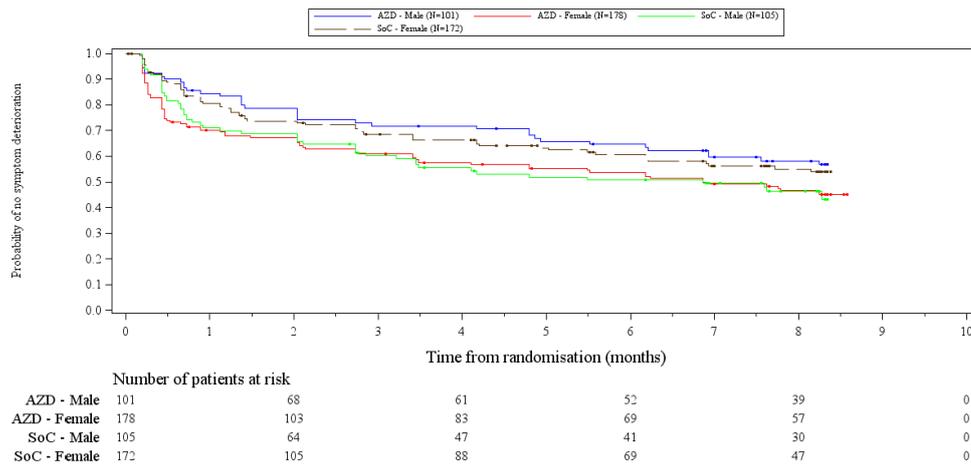


Abbildung 139: [Figure 11.3.21.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Gender - Pain in Arm or Shoulder Score Deterioration

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.3.3.1 Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

Gender

Physical Functioning Deterioration

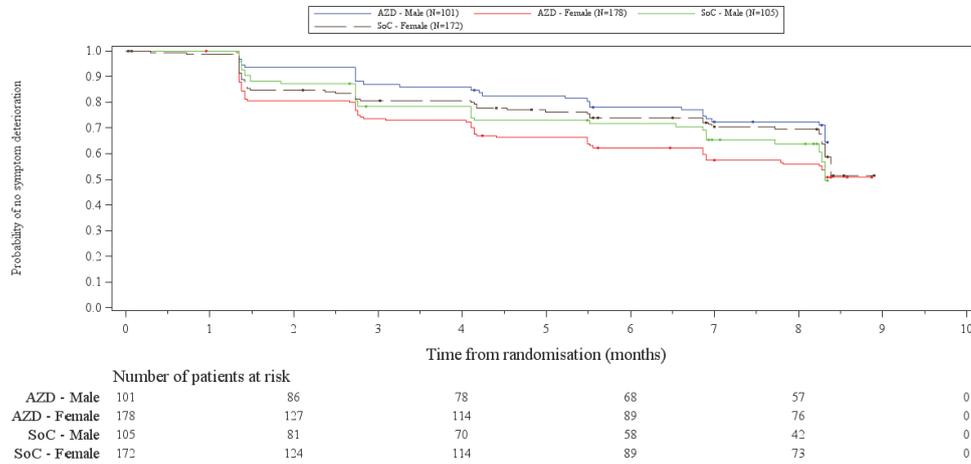


Abbildung 140: [Figure 11.3.3.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Gender - Physical Functioning Deterioration

## Sicherheit

### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

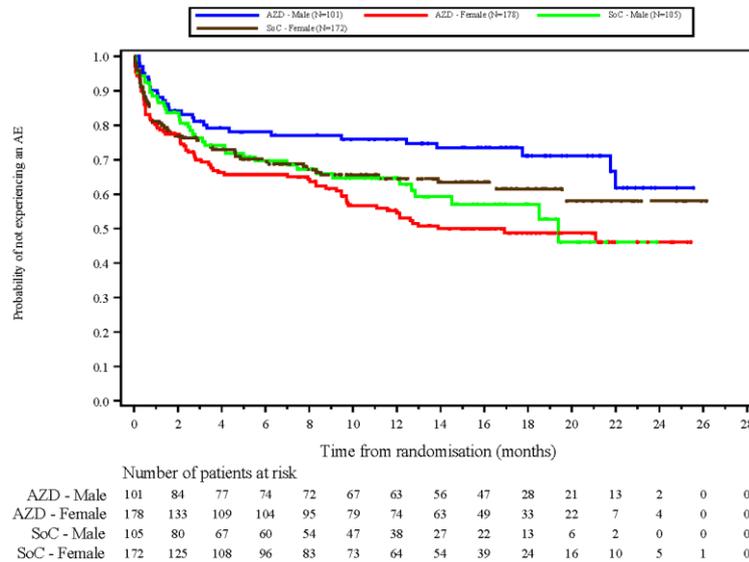


Abbildung 141: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

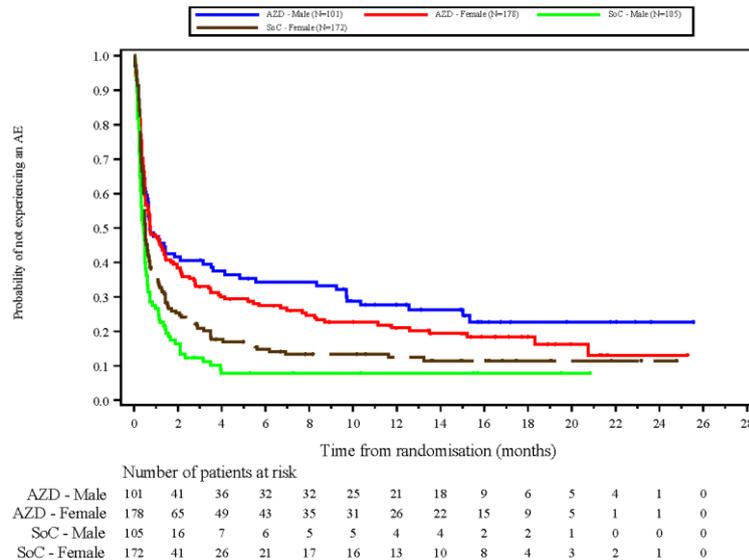


Abbildung 142: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

### UE auf Ebene der PT (Häufigkeit ≥10%)

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Electrocardiogram QT prolonged

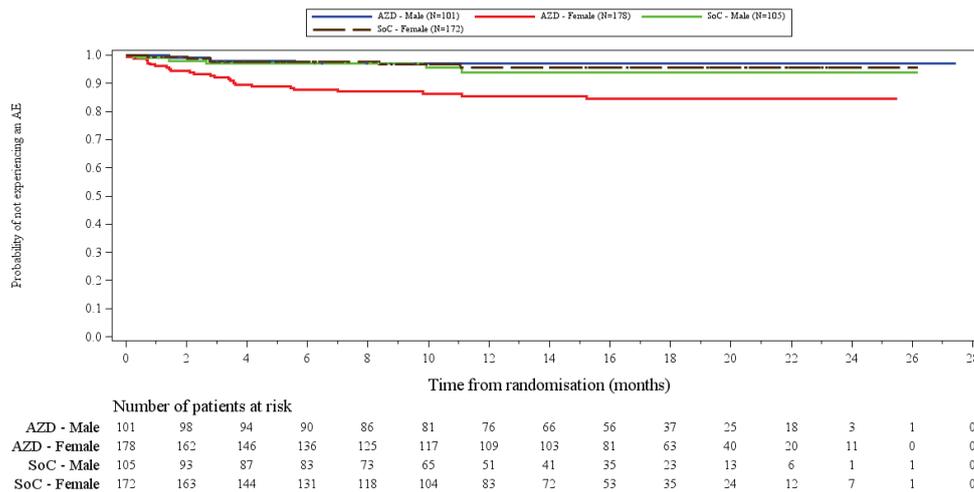


Abbildung 143: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Electrocardiogram QT prolonged

### Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad $\geq 3$

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.24.1 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

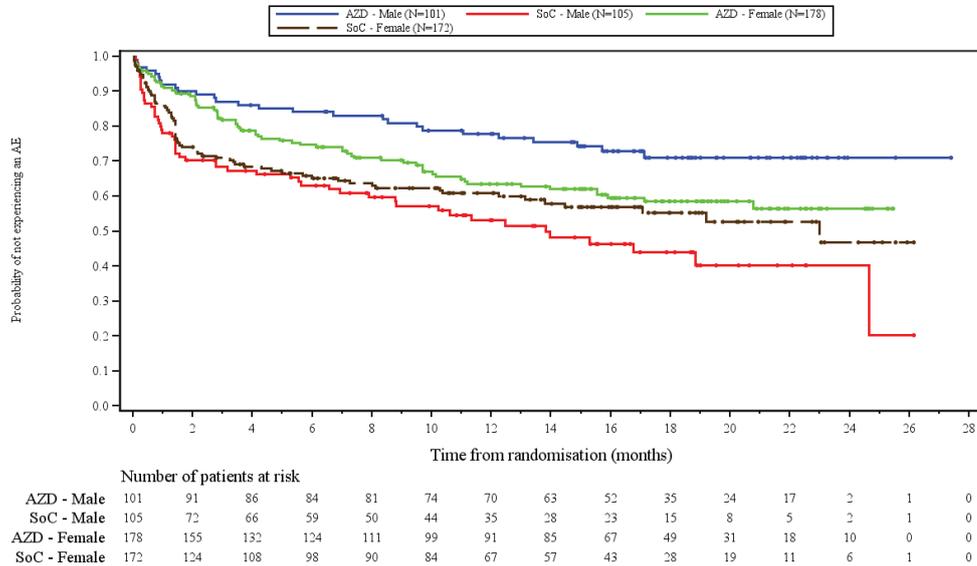


Abbildung 144: [Figure 11.2.24.1] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender

### UE CTCAE Grad $\geq 3$ auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.45.1 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

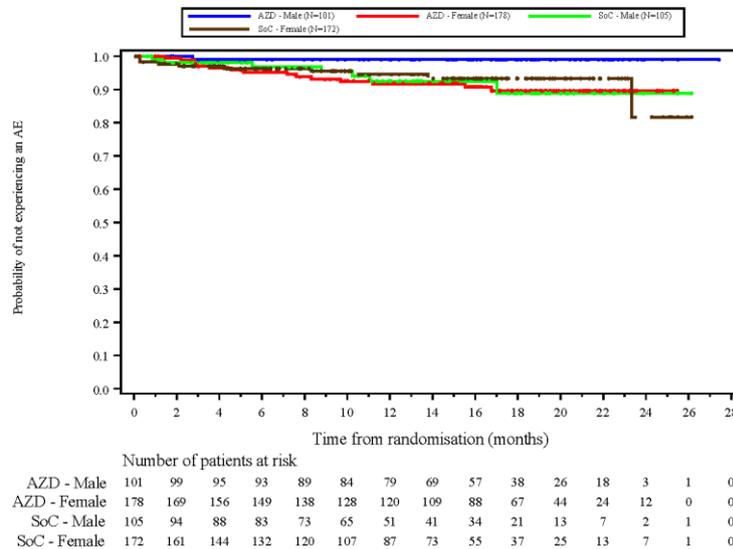


Abbildung 145: [Figure 11.2.45.1] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

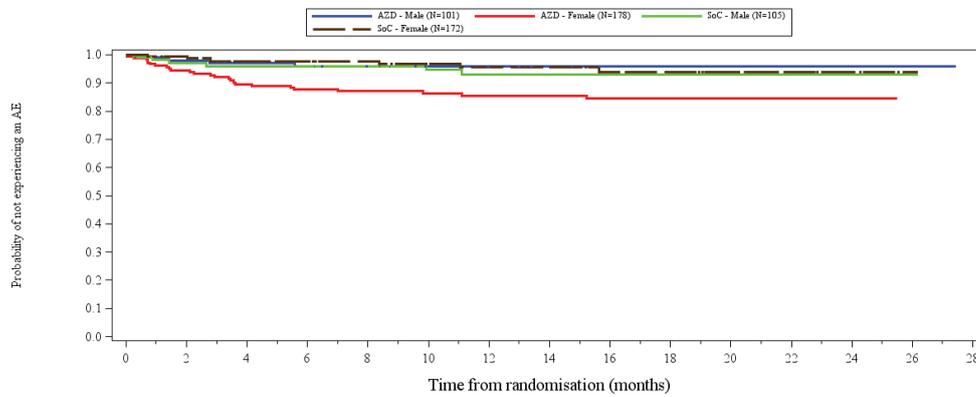
### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT)



	Number of patients at risk														
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
AZD - Male	101	98	94	90	86	81	76	66	56	37	25	18	3	1	0
AZD - Female	178	162	146	136	125	117	109	103	81	63	40	20	11	0	0
SoC - Male	105	93	87	83	73	65	51	41	35	23	13	6	1	1	0
SoC - Female	172	163	144	131	118	104	83	72	52	34	23	12	7	1	0

Abbildung 146: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT)

## Subgruppenmerkmal Alter beim Screening

### Morbidität

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.1.14.1 Time to first subsequent cancer therapy (TFST), Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

Subgroup: Age at screening

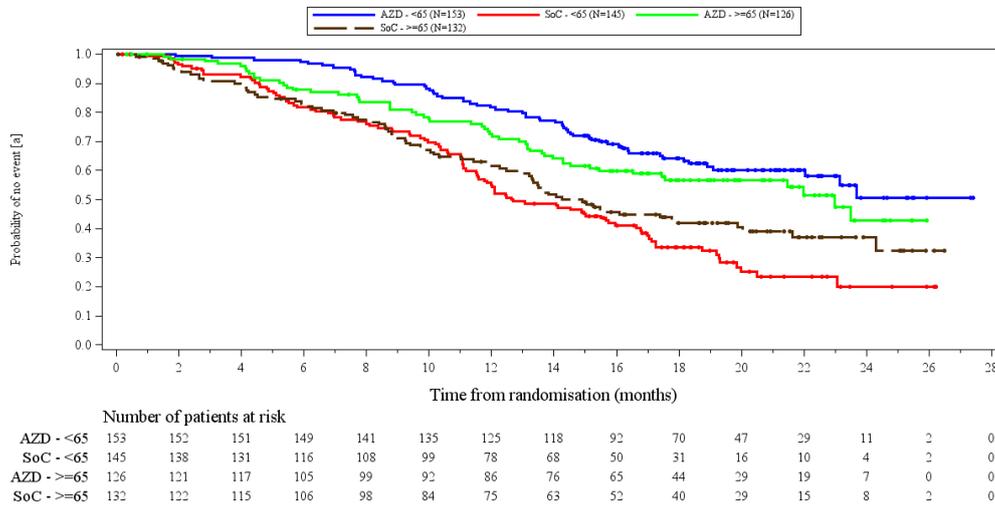


Abbildung 147: [Figure 11.1.14.1] Time to first subsequent cancer therapy (TFST), Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Subgroup: Age at screening

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.3.3.1 Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

Age at screening

Appetite Loss Deterioration

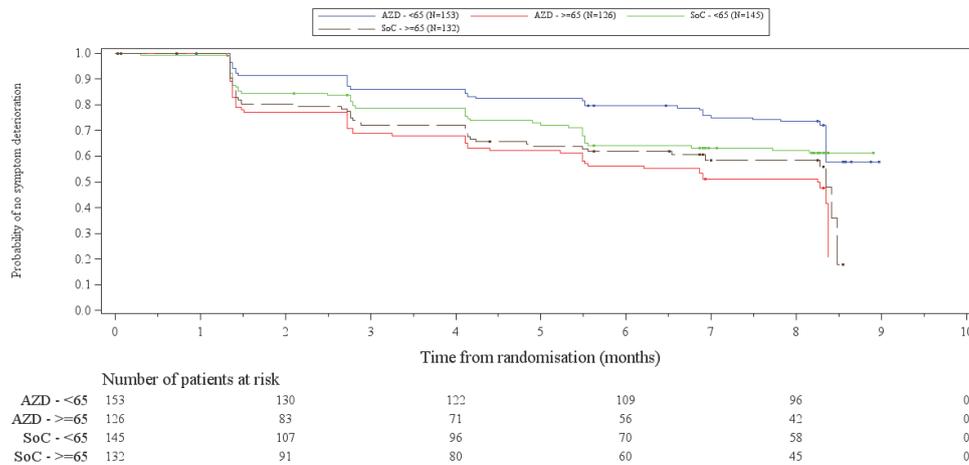


Abbildung 148: [Figure 11.3.3.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Age at screening - Appetite Loss Deterioration

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.3.3.1 Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

Age at screening

Physical Functioning Deterioration

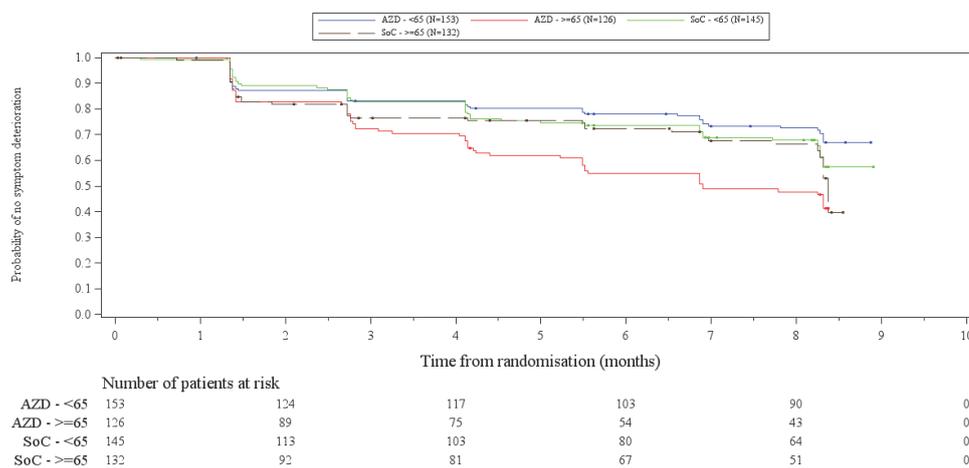


Abbildung 149: [Figure 11.3.3.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Age at screening - Physical Functioning Deterioration

## Sicherheit

### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Age at screening

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

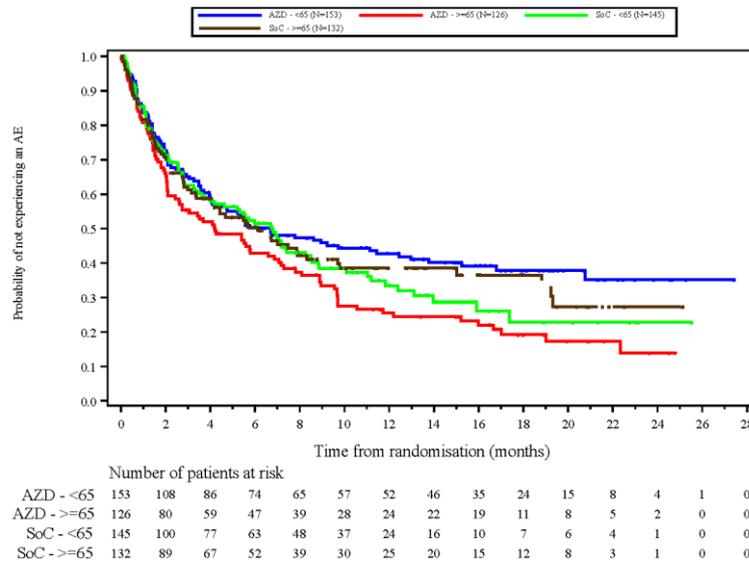


Abbildung 150: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

**UE auf Ebene der PT (Häufigkeit  $\geq 10\%$ )**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Age at screening

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pruritus

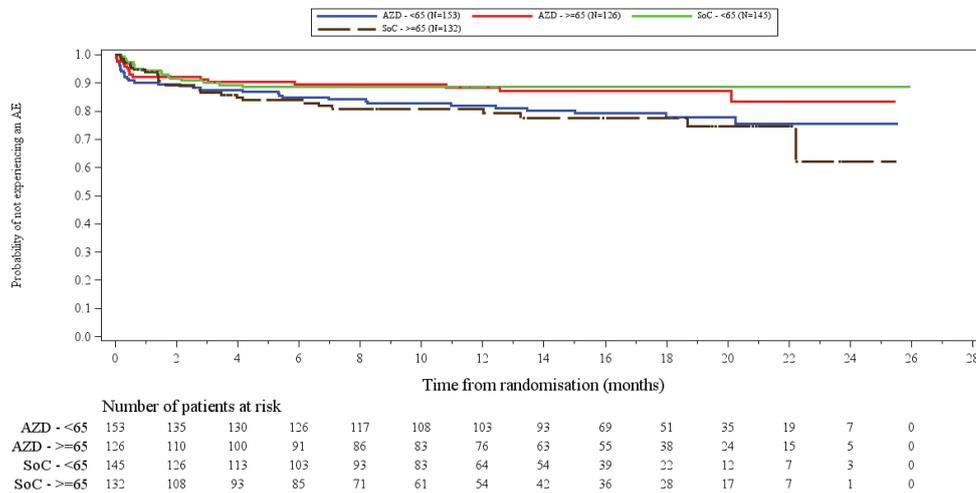


Abbildung 151: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pruritus

### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Age at screening

Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

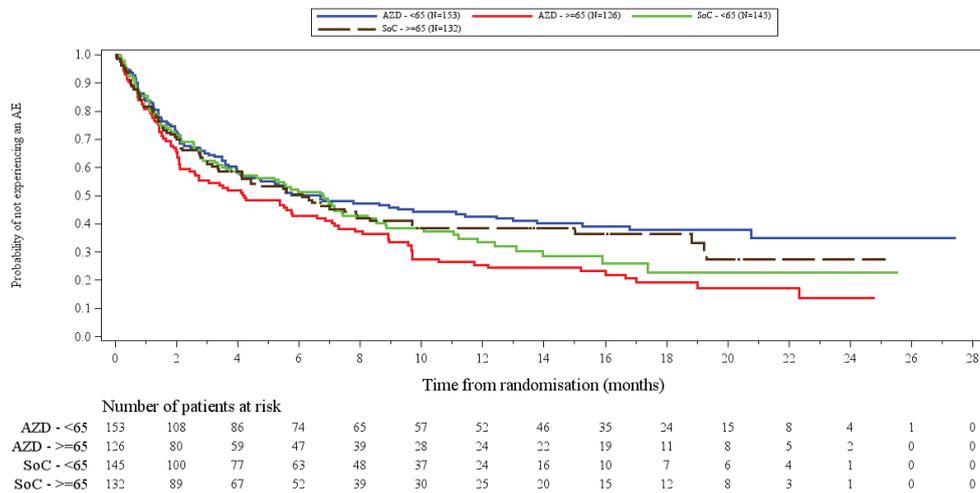


Abbildung 152: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Age at screening

Time to first occurrence of AESI=Upper GI tract inflammatory events

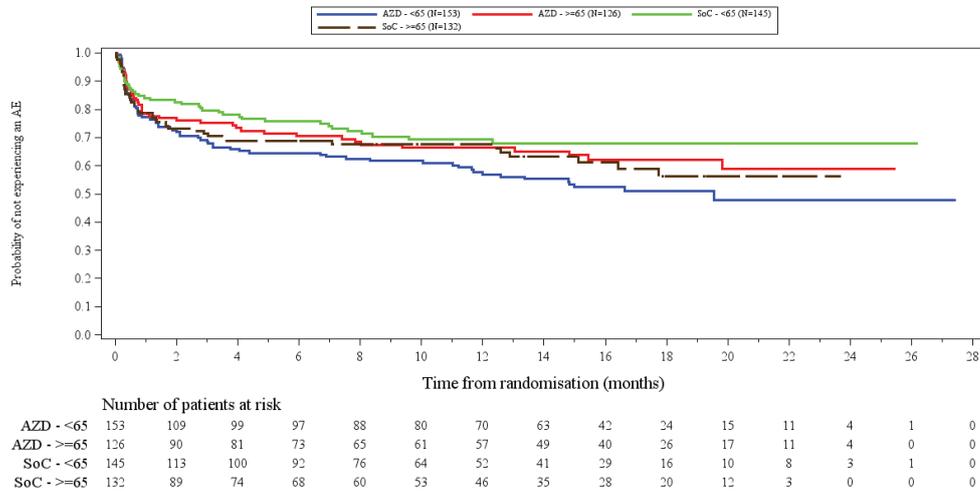


Abbildung 153: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of AESI=Upper GI tract inflammatory events

## Subgruppenmerkmal Raucherstatus

### Morbidität

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.3.21.1 Time to Symptom Deterioration in BORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

Smoking history

Pain in Arm or Shoulder Score Deterioration

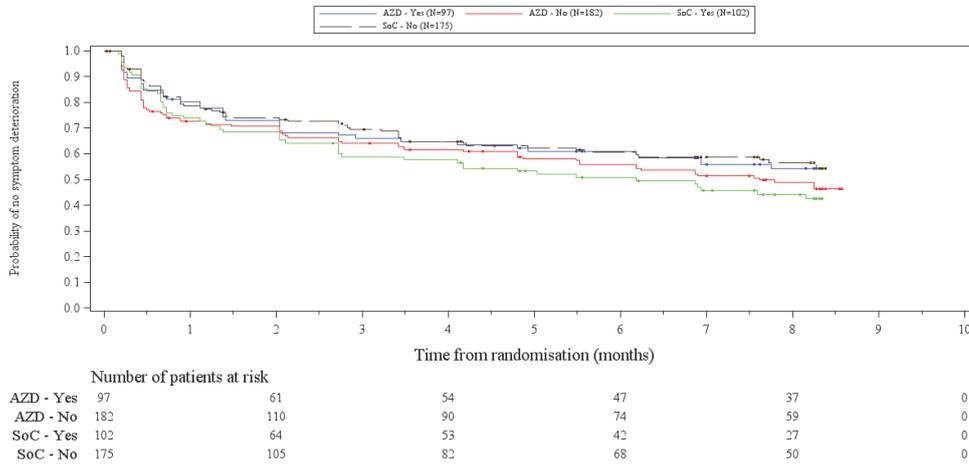


Abbildung 154: [Figure 11.3.21.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Smoking history - Pain in Arm or Shoulder Score Deterioration

**Sicherheit**

**UE auf Ebene der SOC**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders

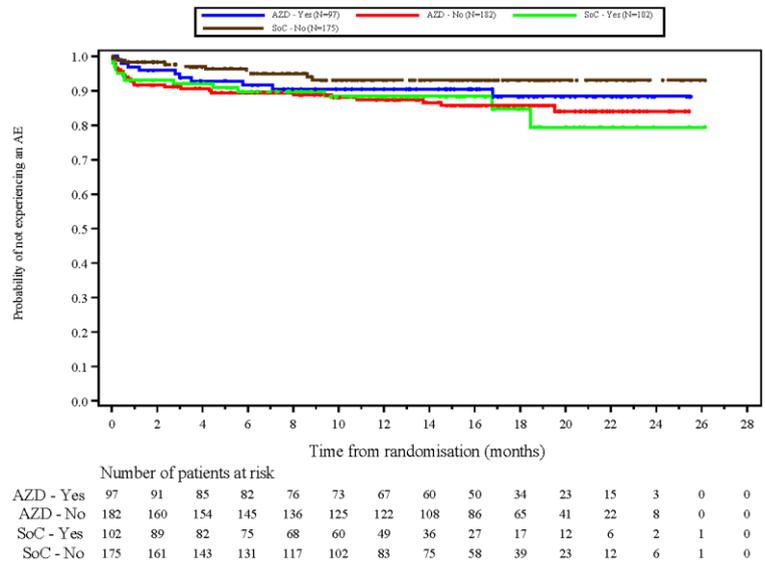


Abbildung 155: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders

### UE auf Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 10\%$ )

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dry skin

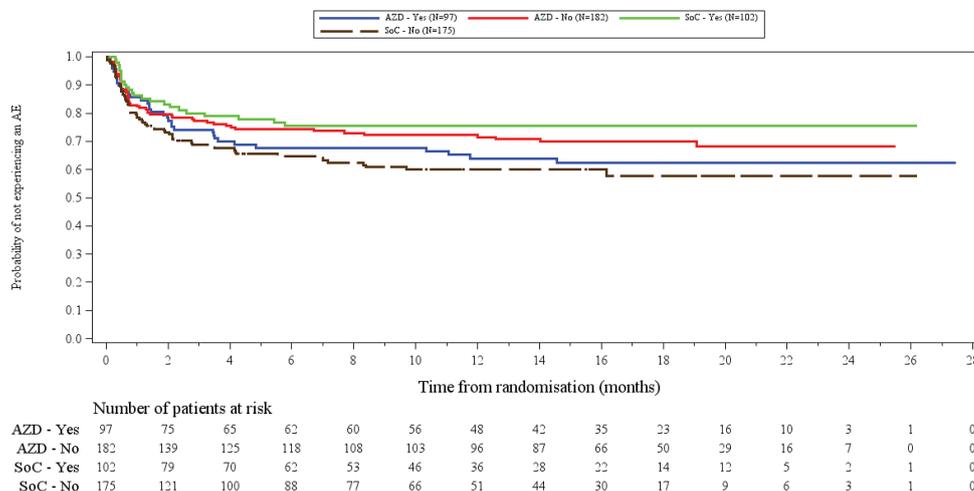


Abbildung 156: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dry skin

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Nausea

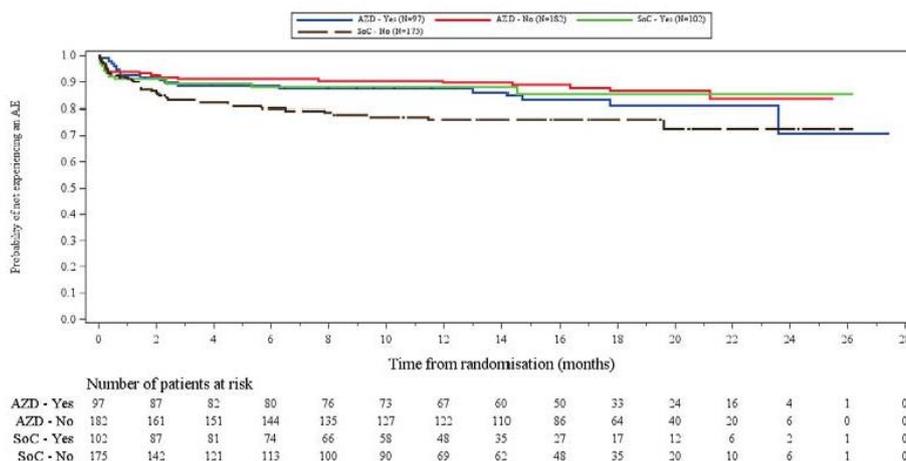


Abbildung 157: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Nausea

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Paronychia

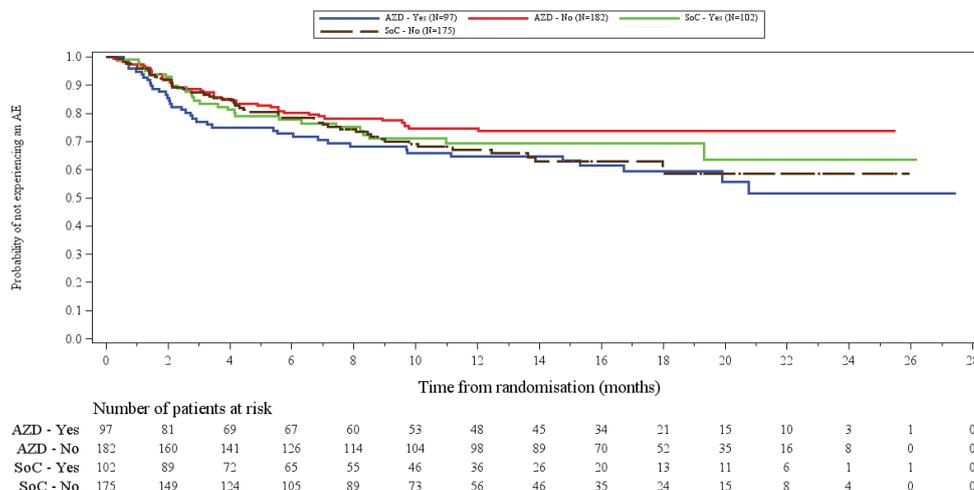


Abbildung 158: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Paronychia

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.10.1 Serious AE Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

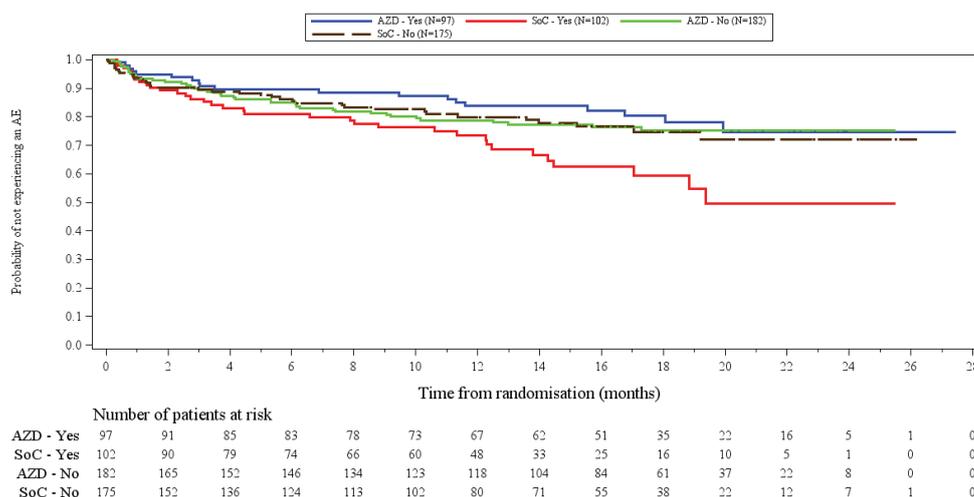


Abbildung 159: [Figure 11.2.10.1] Serious AE Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history

**UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

Time to first occurrence of AESI=Nausea

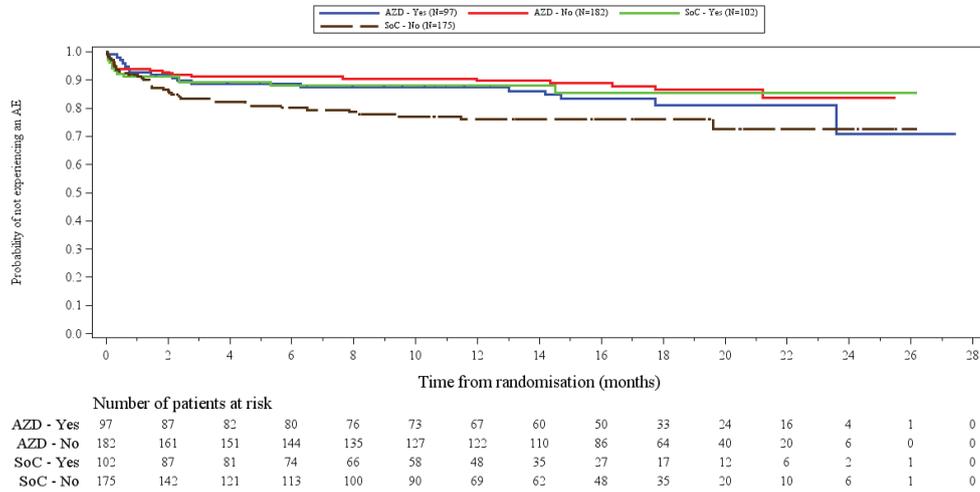


Abbildung 160: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of AESI=Nausea

## Subgruppenmerkmal Ethnie

### Morbidität

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.1.5.1 Progression-free survival by investigator assessment, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

Subgroup: Race

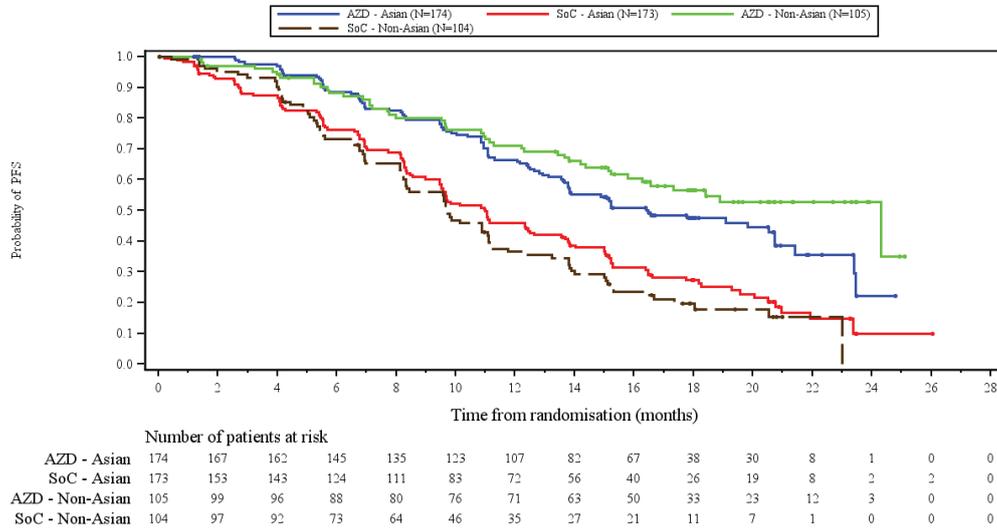


Abbildung 161: [Figure 11.1.5.1] Progression-free survival by investigator assessment, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Subgroup: Race

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.3.21.1 Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

Race

Dyspnoea LC Deterioration

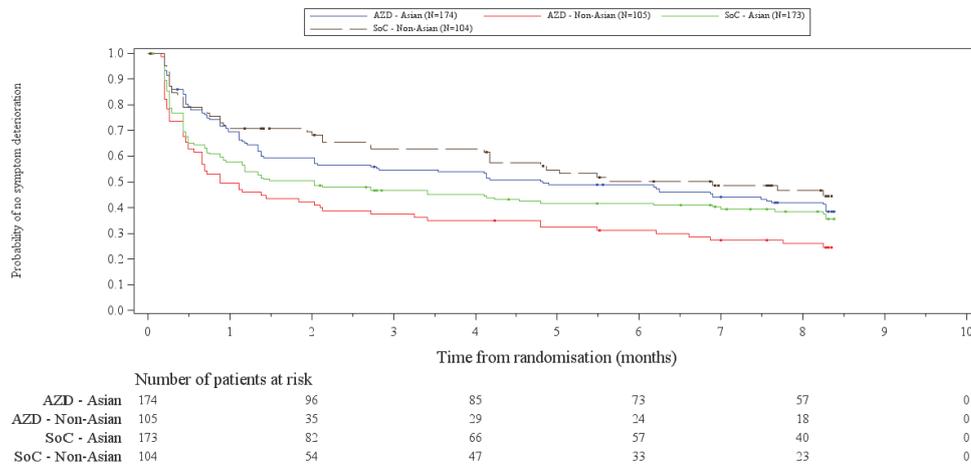


Abbildung 162: [Figure 11.3.21.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Race - Dyspnoea LC Deterioration

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.3.3.1 Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

Race

Fatigue Deterioration

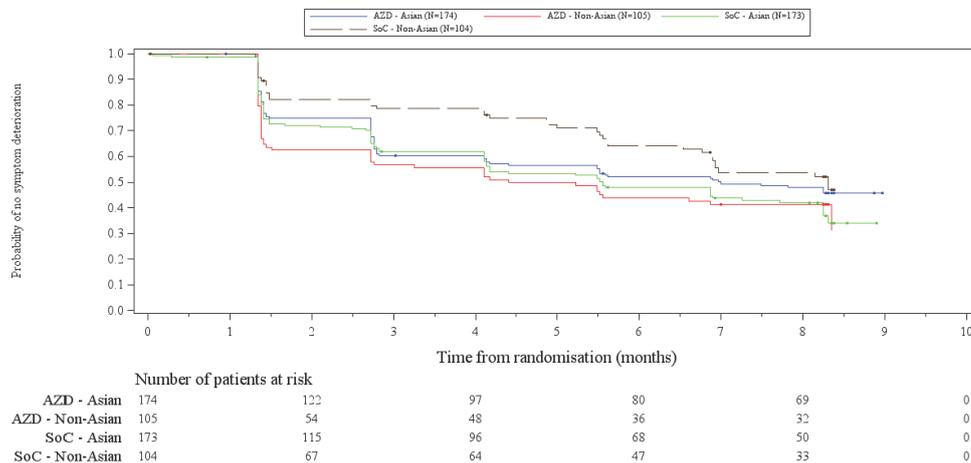


Abbildung 163: [Figure 11.3.3.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - Race - Fatigue Deterioration

**Sicherheit**

**UE auf Ebene der SOC**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Race

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

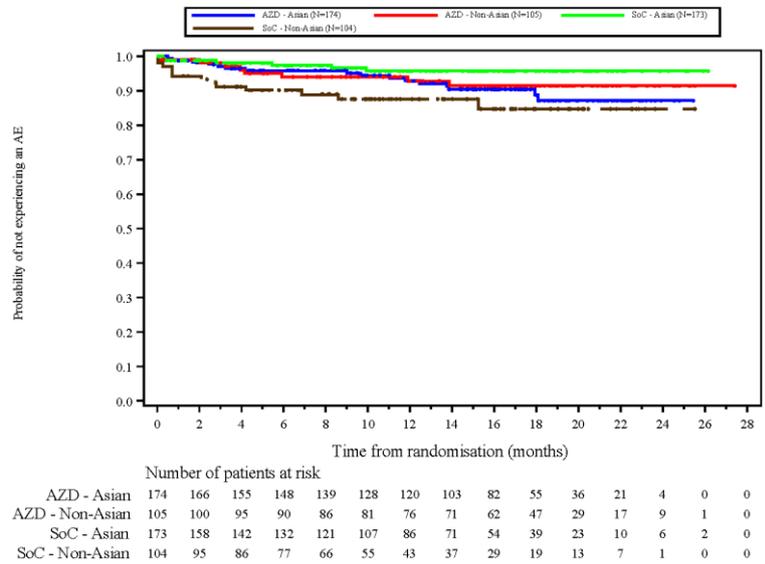


Abbildung 164: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Race - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Race

Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

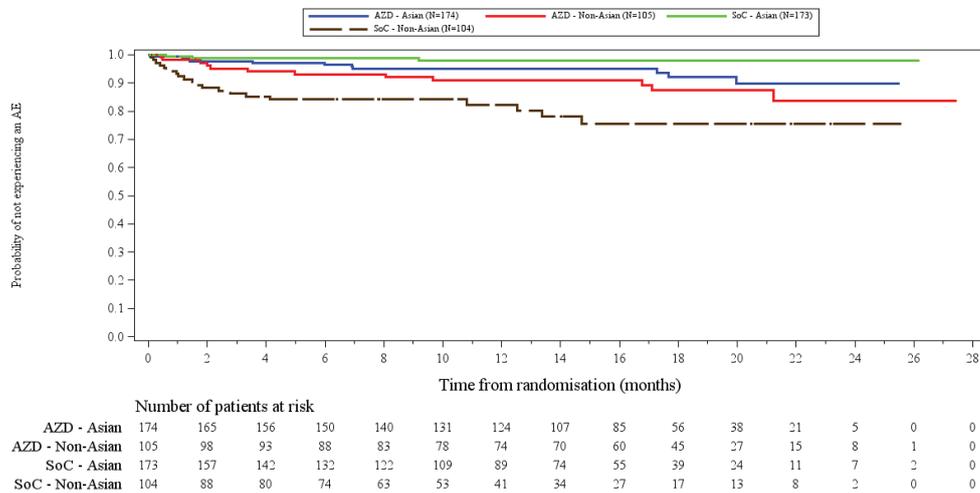


Abbildung 165: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Race - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

## Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss

### Sicherheit

#### UE auf Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 10\%$ )

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: CNS metastasis

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection

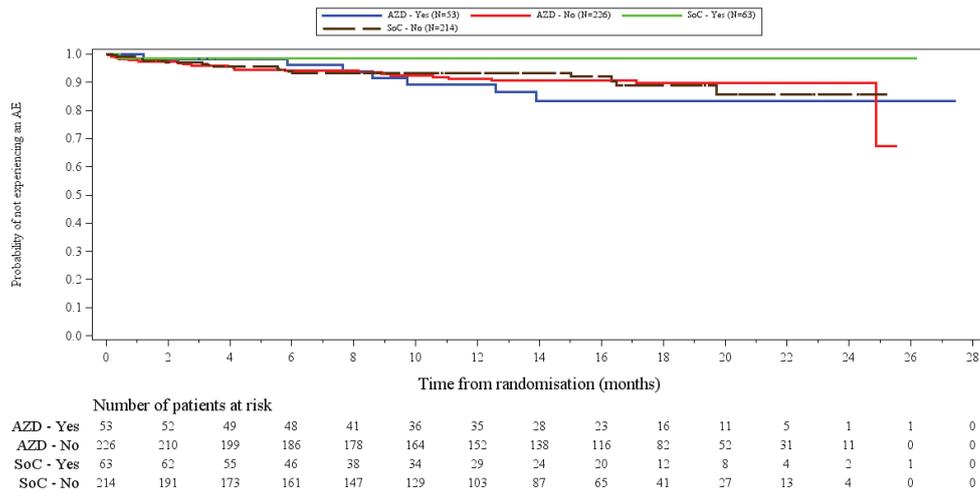


Abbildung 166: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: CNS metastasis - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection

**UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: CNS metastasis

Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

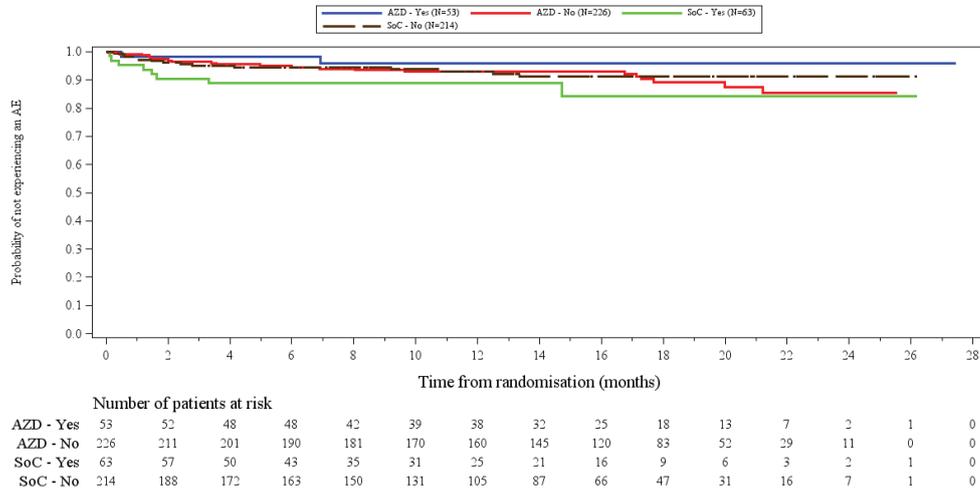


Abbildung 167: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: CNS metastasis - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

## Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation

### Sicherheit

#### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

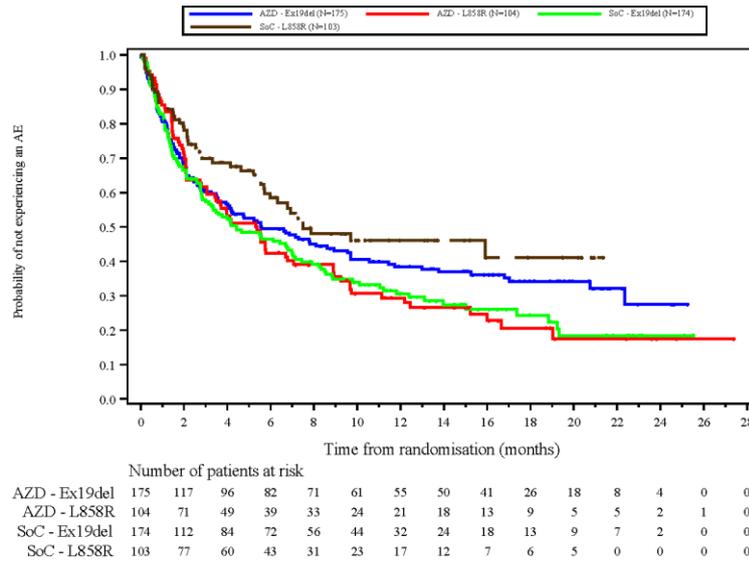


Abbildung 168: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

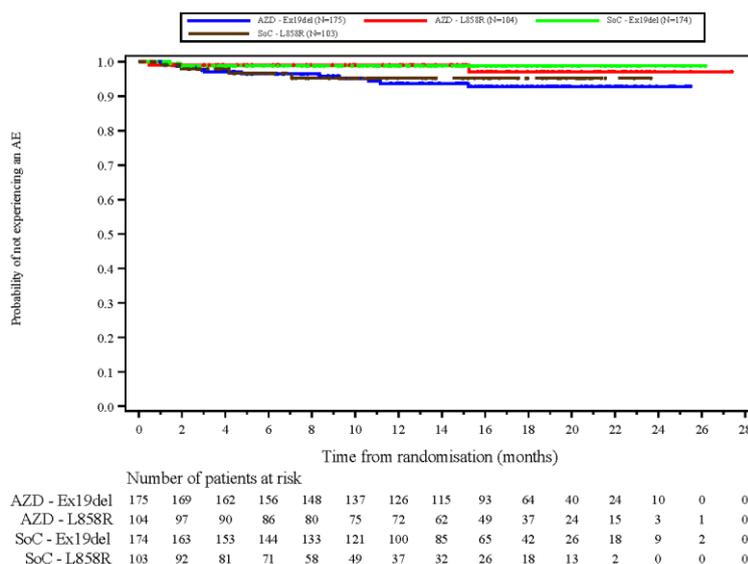


Abbildung 169: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

### UE auf Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 10\%$ )

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Paronychia

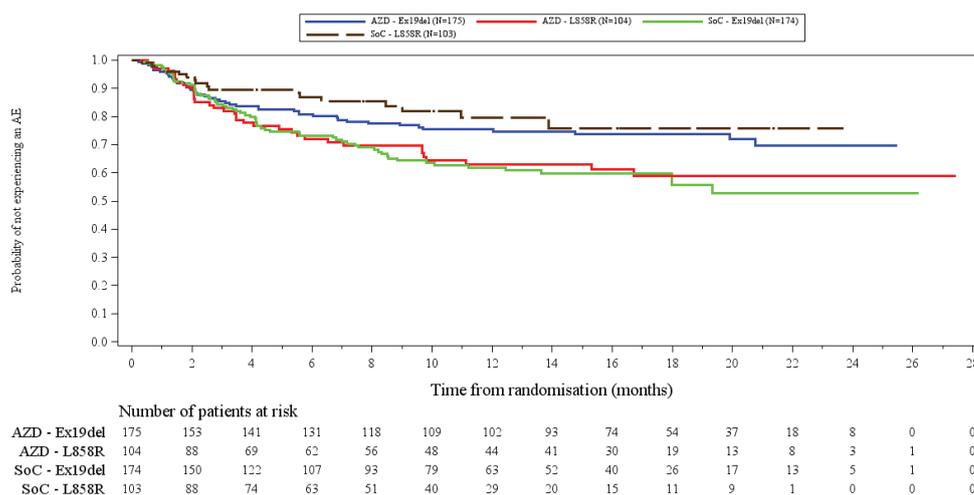


Abbildung 170: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Paronychia

### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

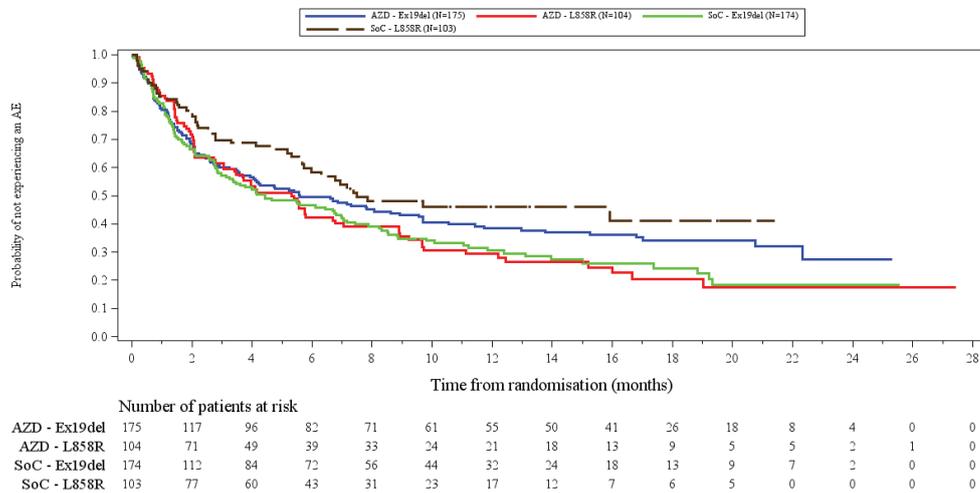


Abbildung 171: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of AESI=Nail Effects

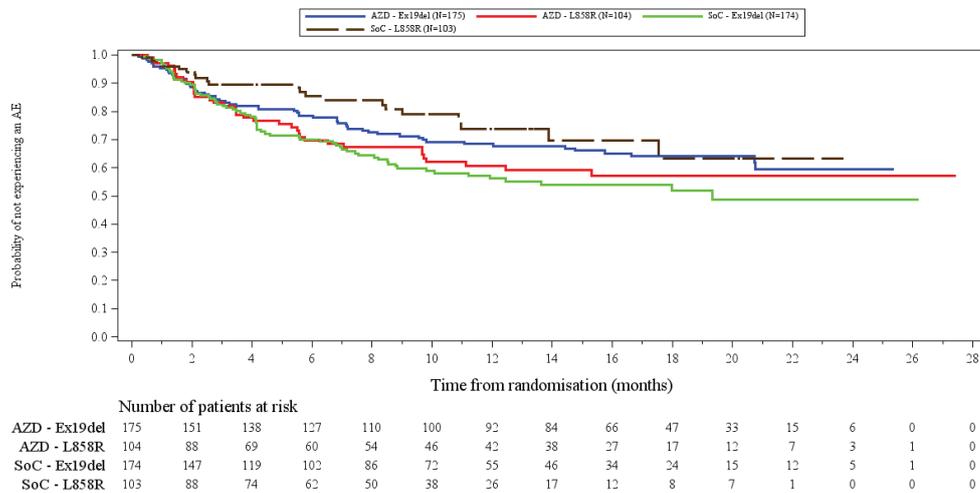


Abbildung 172: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of AESI=Nail Effects

## Subgruppenmerkmal WHO PS

### Morbidität

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.3.21.1 Time to Symptom Deterioration in BORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

WHO performance status  
Coughing Deterioration

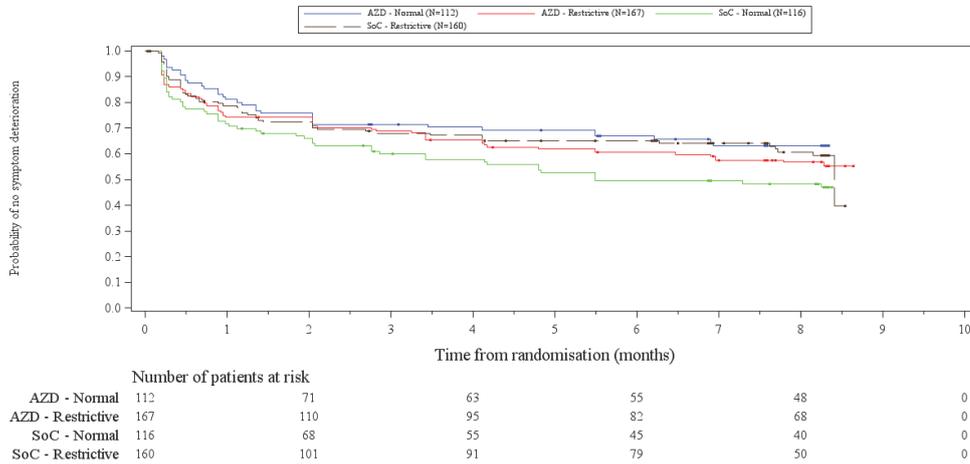


Abbildung 173: [Figure 11.3.21.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - WHO performance status - Coughing Deterioration

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.3.21.1 Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

WHO performance status

Dyspnoea LC Deterioration

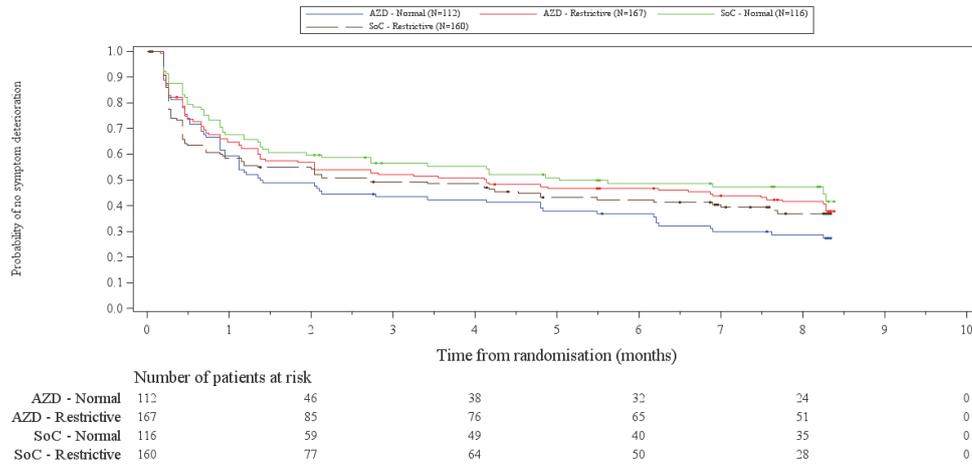


Abbildung 174: [Figure 11.3.21.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-LC13 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) - WHO performance status - Dyspnoea LC Deterioration

**Sicherheit**

**UE auf Ebene der SOC**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: WHO performance status

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders

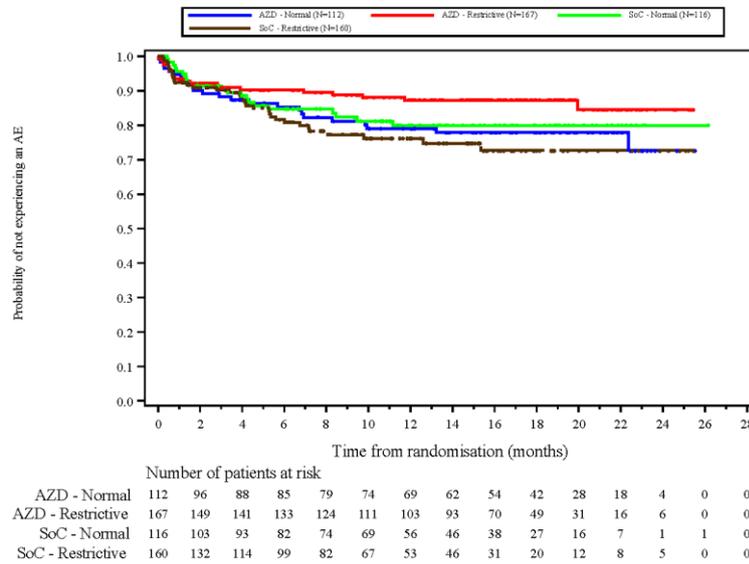


Abbildung 175: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders

**UE auf Ebene der PT (Häufigkeit ≥10%)**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: WHO performance status

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Pruritus

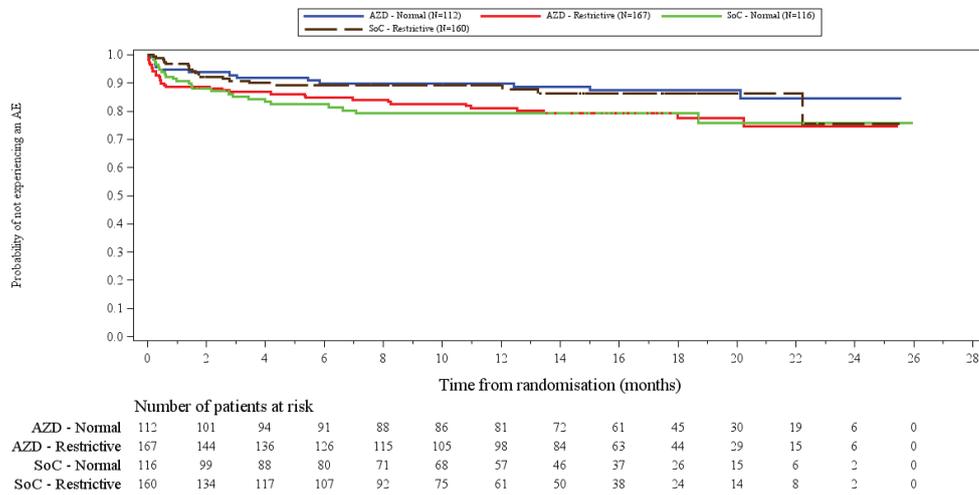


Abbildung 176: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Pruritus

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: WHO performance status

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular

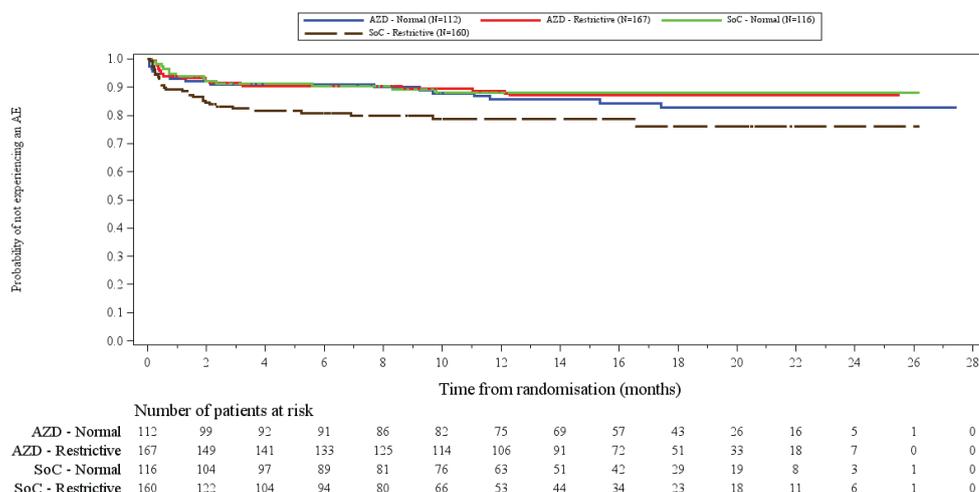


Abbildung 177: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: WHO performance status

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis

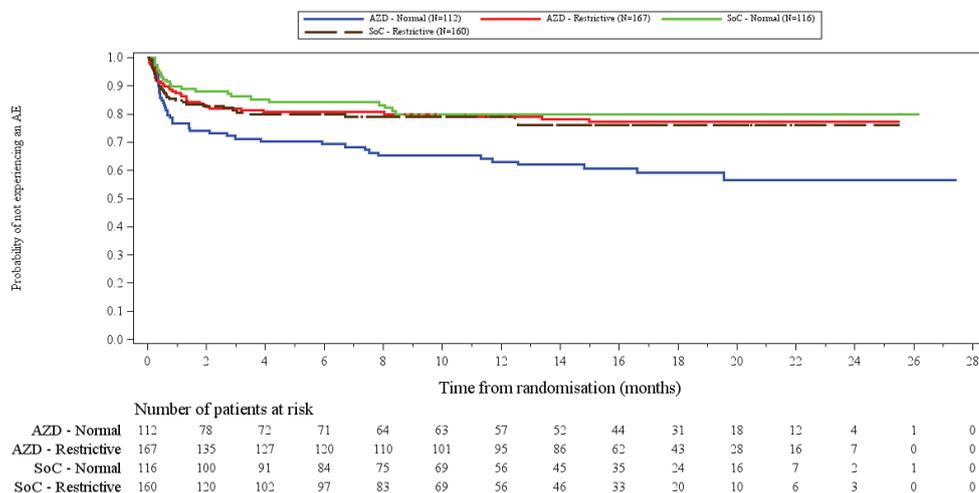


Abbildung 178: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis

## Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA

### Sicherheit

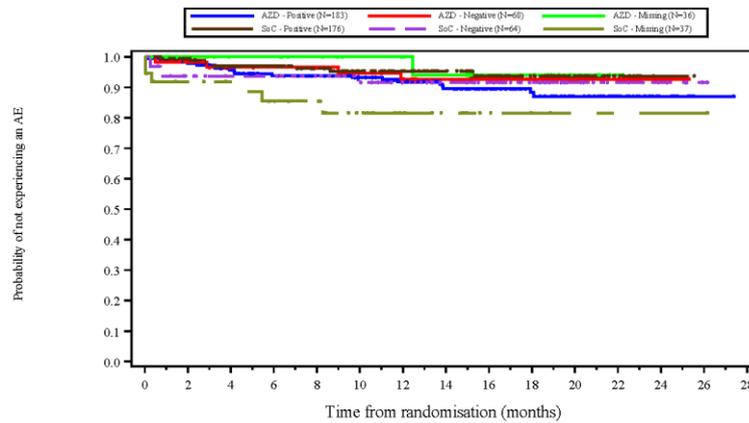
#### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders



	Number of patients at risk														
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
AZD - Positive	183	179	171	160	151	140	131	115	97	70	48	27	11	1	0
AZD - Negative	60	57	52	51	50	49	47	43	39	24	14	10	2	0	0
AZD - Missing	36	30	27	27	24	20	18	16	8	8	3	1	0	0	0
SoC - Positive	176	166	147	133	115	101	81	67	52	36	22	8	1	0	0
SoC - Negative	64	56	52	50	48	43	37	33	27	20	13	8	5	1	0
SoC - Missing	37	31	29	26	24	18	11	8	4	2	1	1	1	1	0

Abbildung 179: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

**UE auf Ebene der PT (Häufigkeit  $\geq 10\%$ )**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dyspnoea

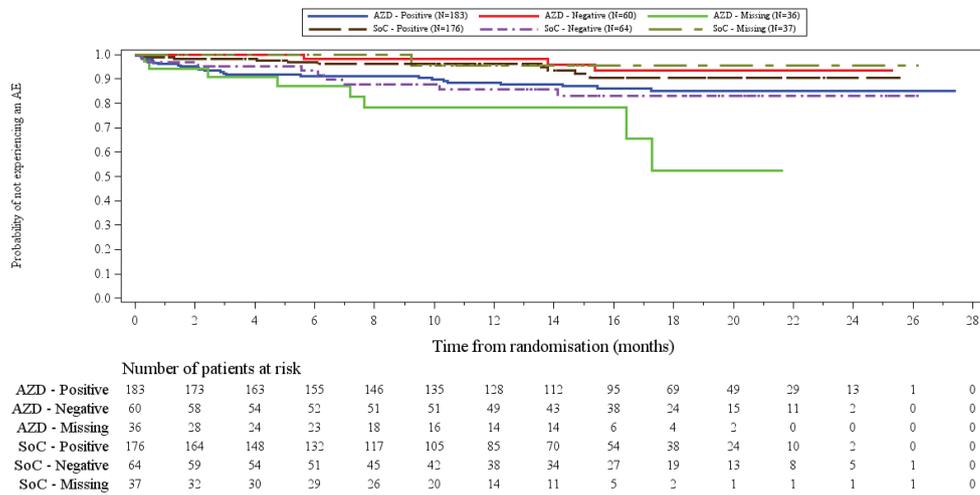


Abbildung 180: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dyspnoea

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

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Pruritus

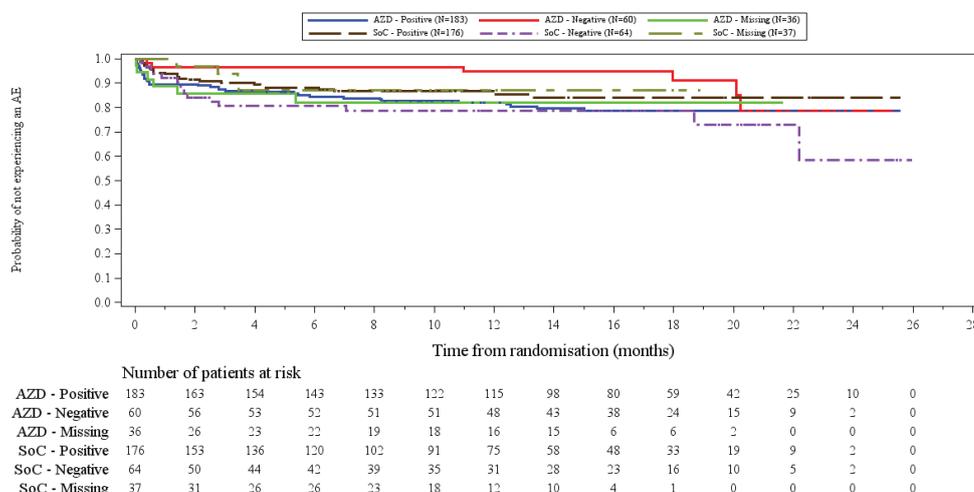


Abbildung 181: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Pruritus

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Stomatitis

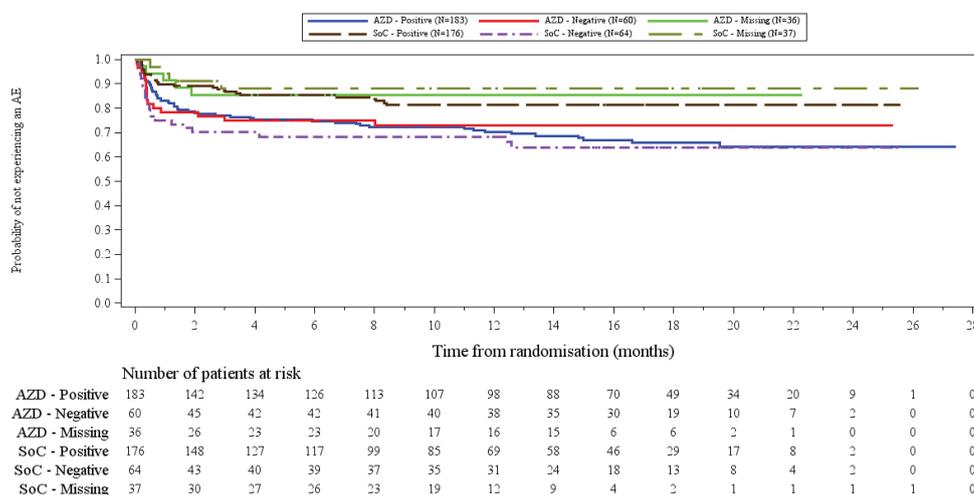


Abbildung 182: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Stomatitis

**SUE auf Ebene der SOC**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.43.1 Serious AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

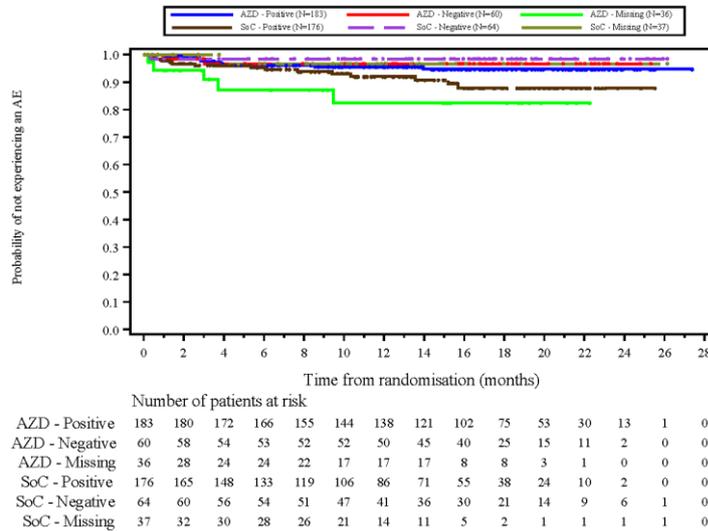


Abbildung 183: [Figure 11.2.43.1] Serious AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

### Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.17.1 AE leading to discontinuation Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

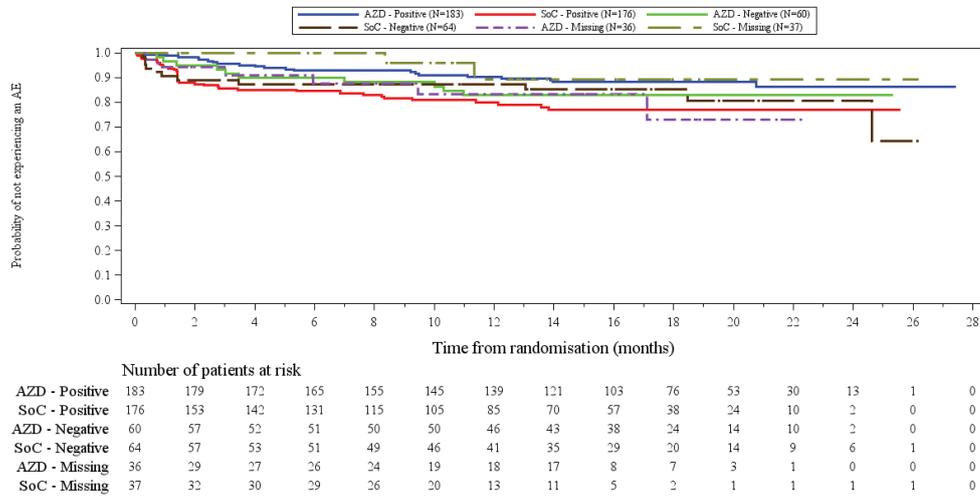


Abbildung 184: [Figure 11.2.17.1] AE leading to discontinuation Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA

### Therapieabbruch aufgrund von UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.44.1 AE leading to discontinuation by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations

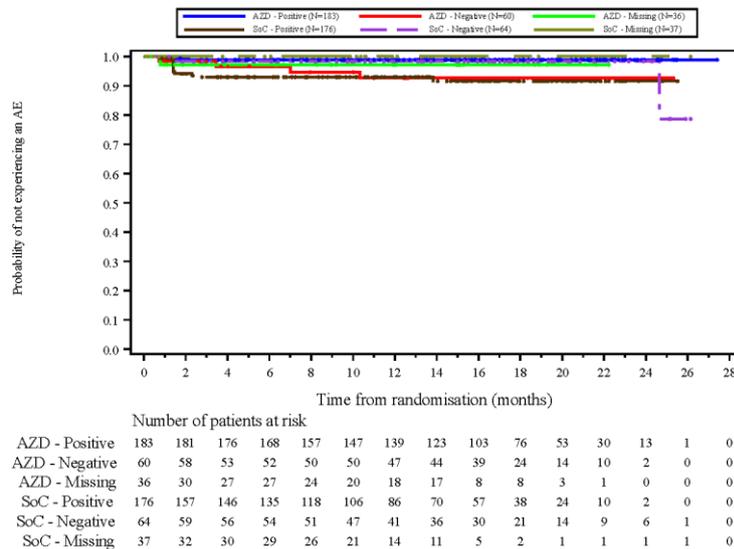


Abbildung 185: [Figure 11.2.44.1] AE leading to discontinuation by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations

## Subgruppenmerkmal Region

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.3.3.1 Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set)

Region

Physical Functioning Deterioration

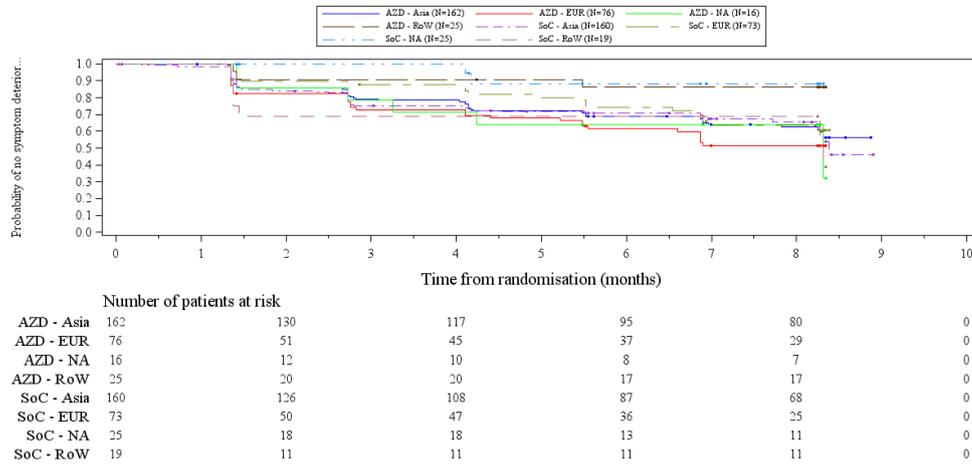


Abbildung 186: [Figure 11.3.3.1] Time to Symptom Deterioration in EORTC QLQ-C30 PRO symptoms until Week 36, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Full analysis set) – Region - Physical Functioning Deterioration

**Sicherheit**

**SUE auf Ebene der SOC**

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.10.1 Serious AE Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Region

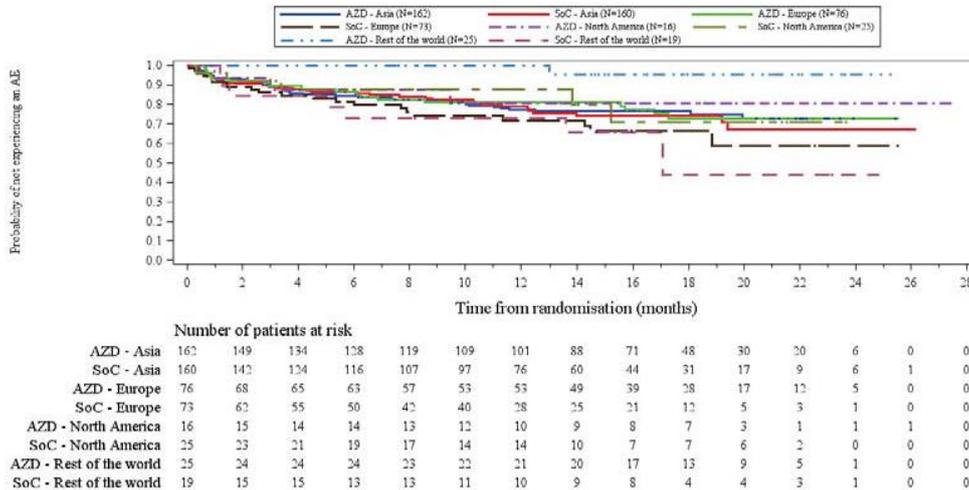


Abbildung 187: [Figure 11.2.10.1] Serious AE, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Region

### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 12JUN2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Region

Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

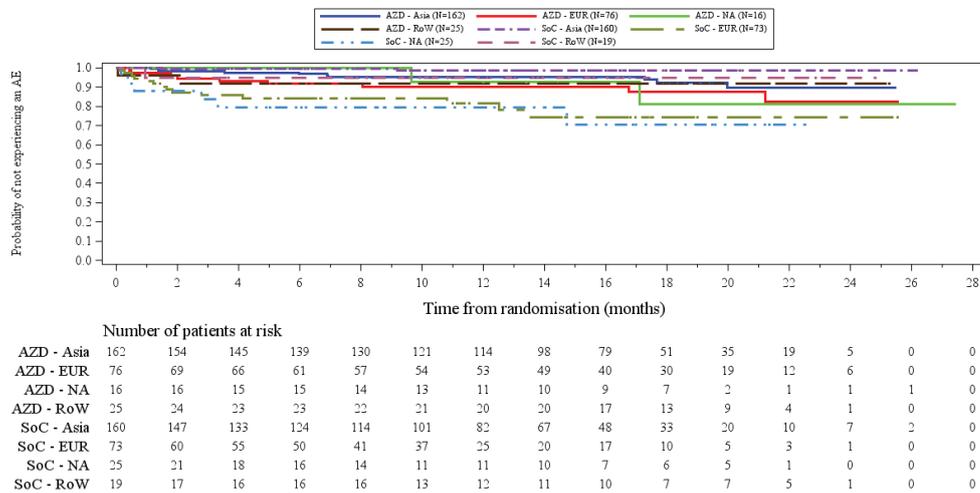


Abbildung 188: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Region - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

**Zweiter Datenschnitt (25.09.2017)**

**Unerwünschte Ereignisse**

**UE auf Ebene der SOC**

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

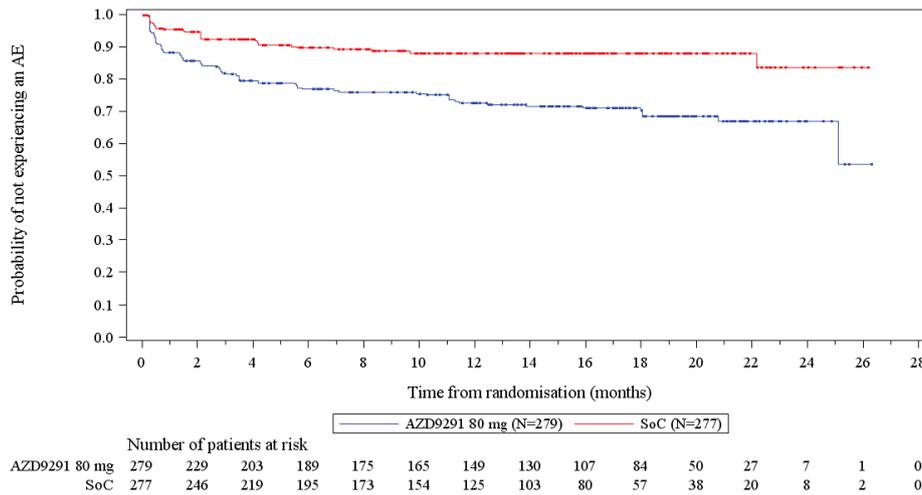


Abbildung 189: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

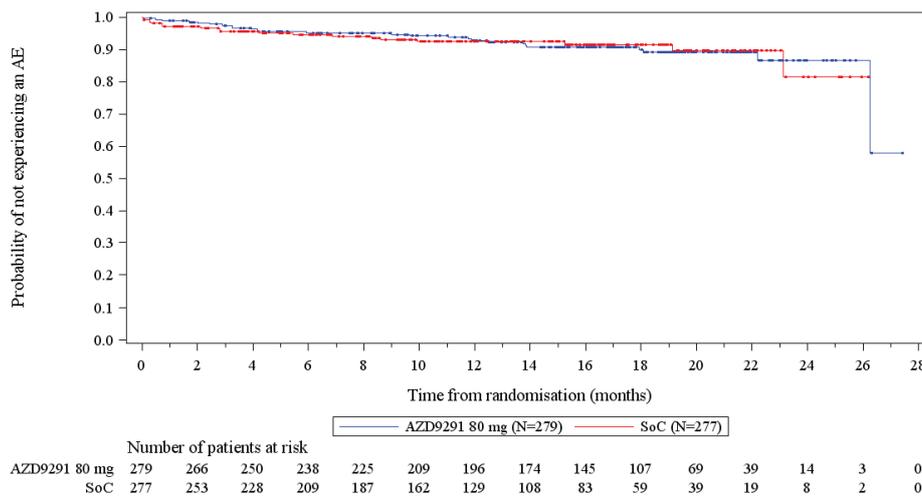


Abbildung 190: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders

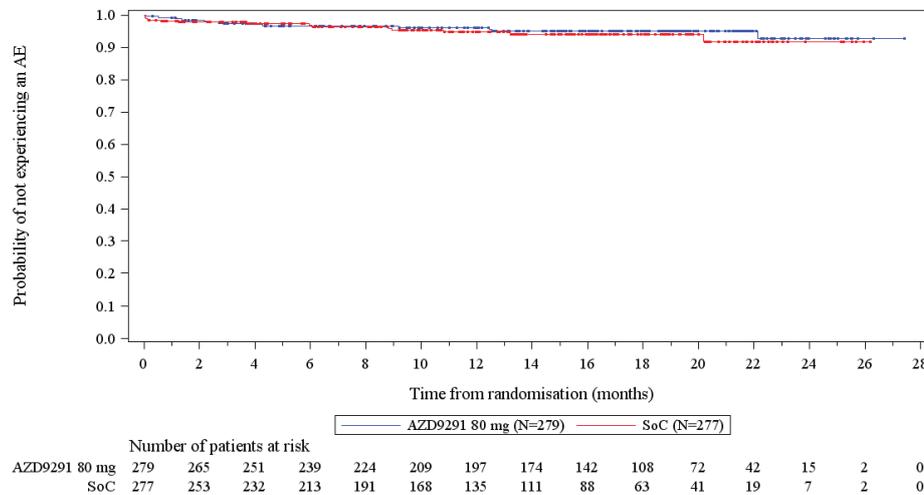


Abbildung 191: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Endocrine disorders

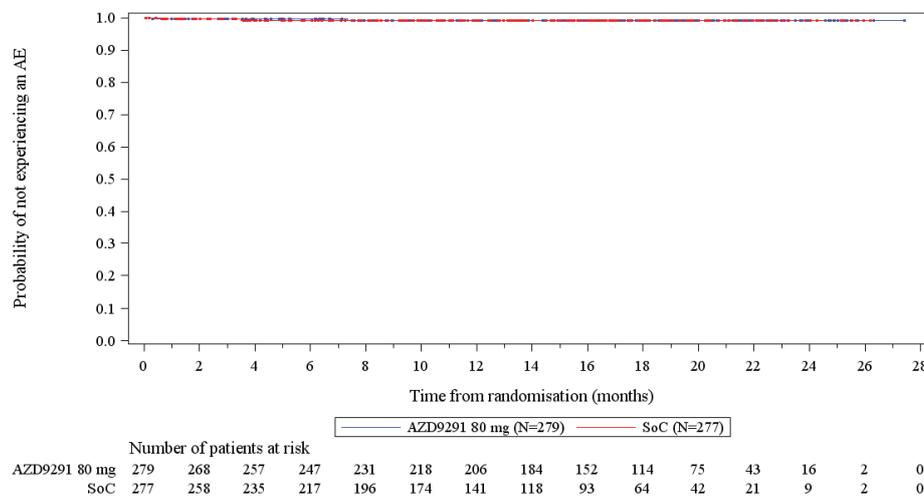


Abbildung 192: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Endocrine disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders

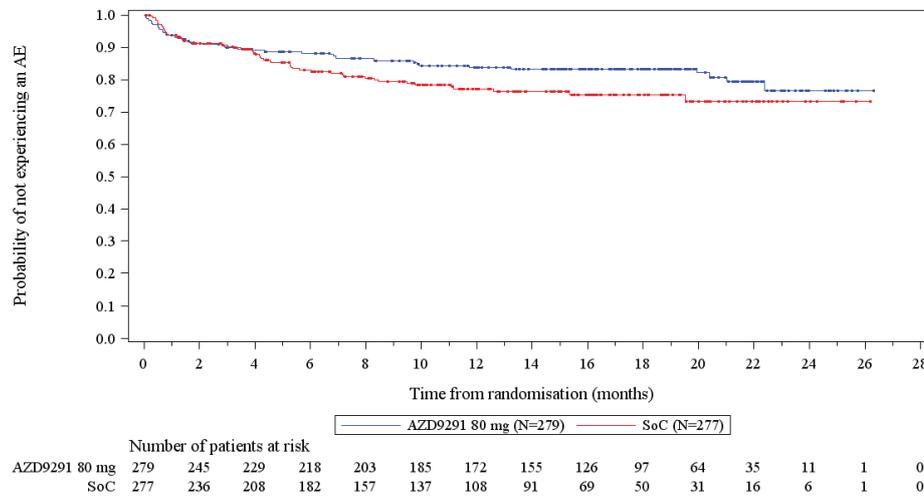


Abbildung 193: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

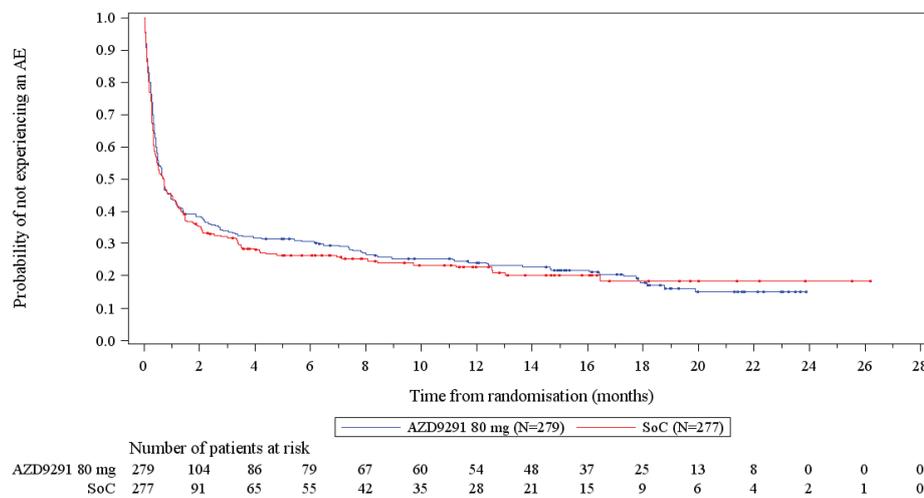


Abbildung 194: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

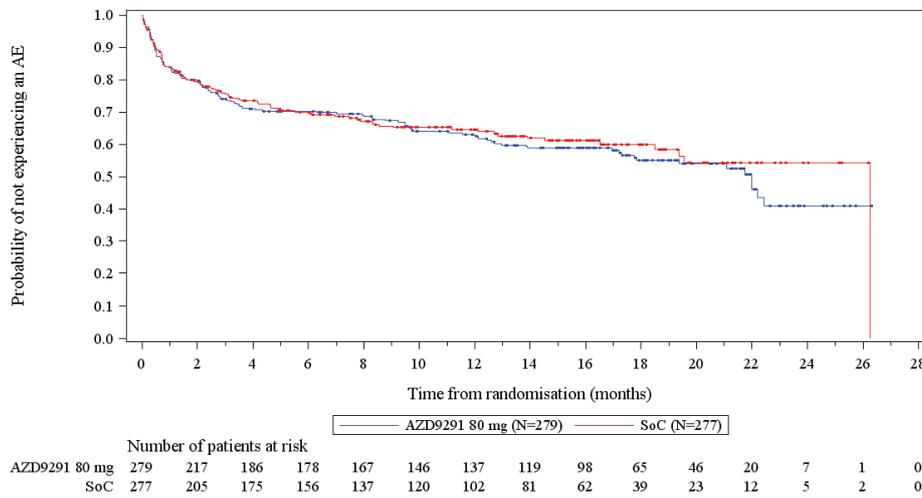


Abbildung 195: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

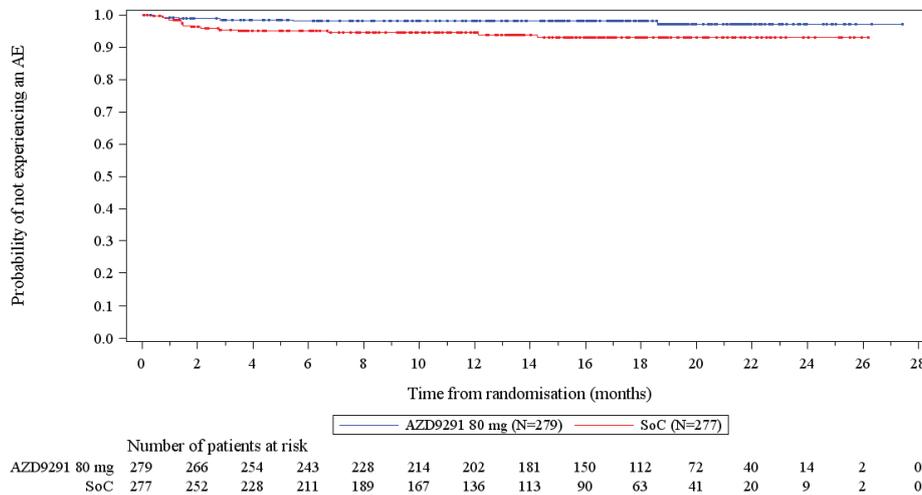


Abbildung 196: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Immune system disorders

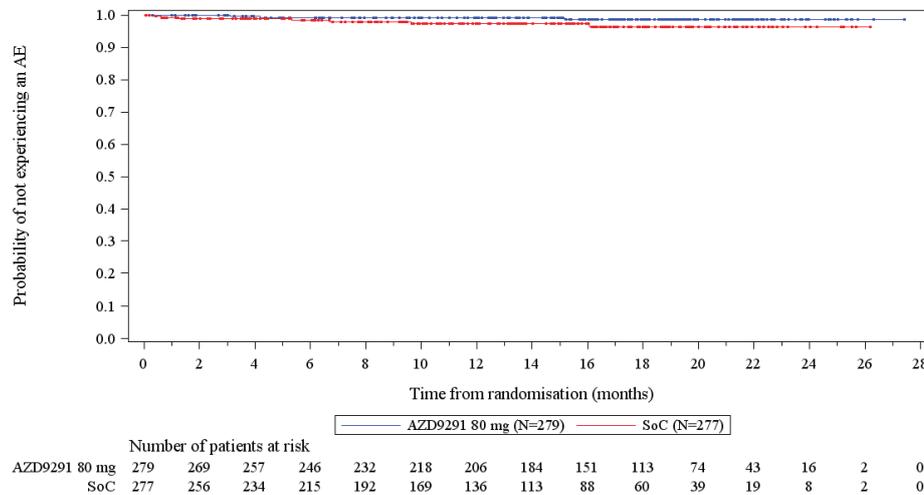


Abbildung 197: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Immune system disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

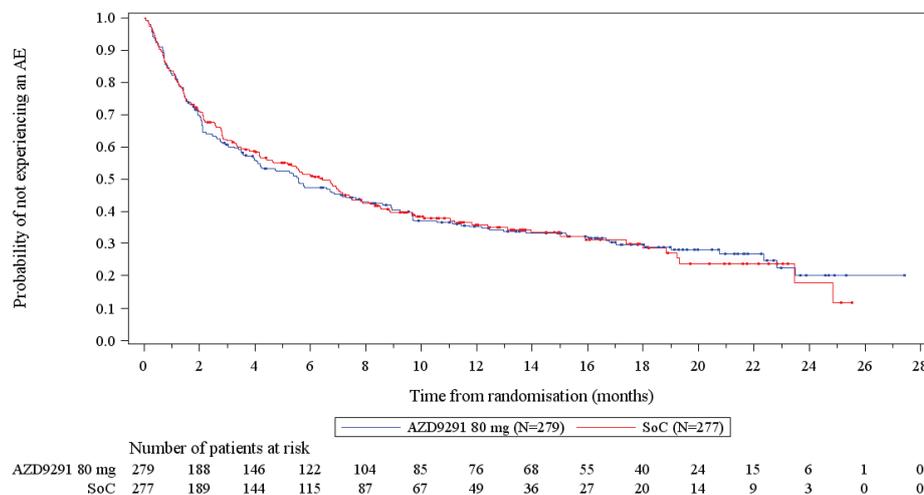


Abbildung 198: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

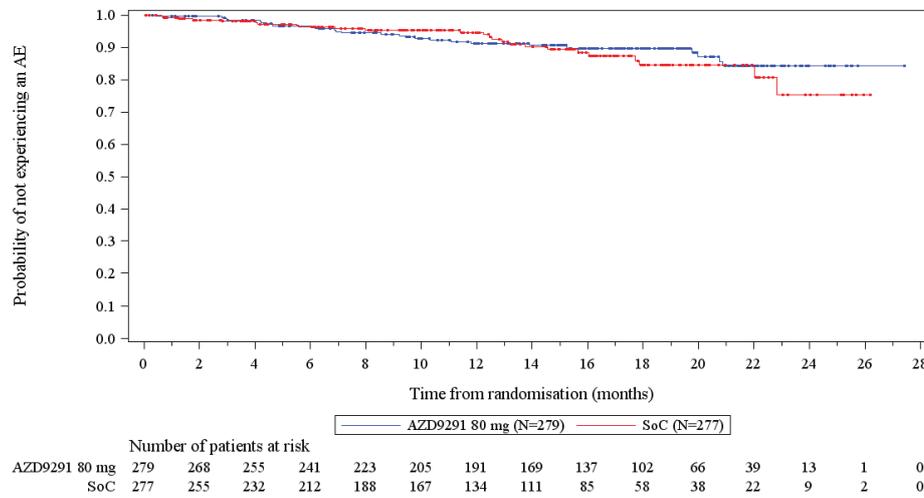


Abbildung 199: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Investigations

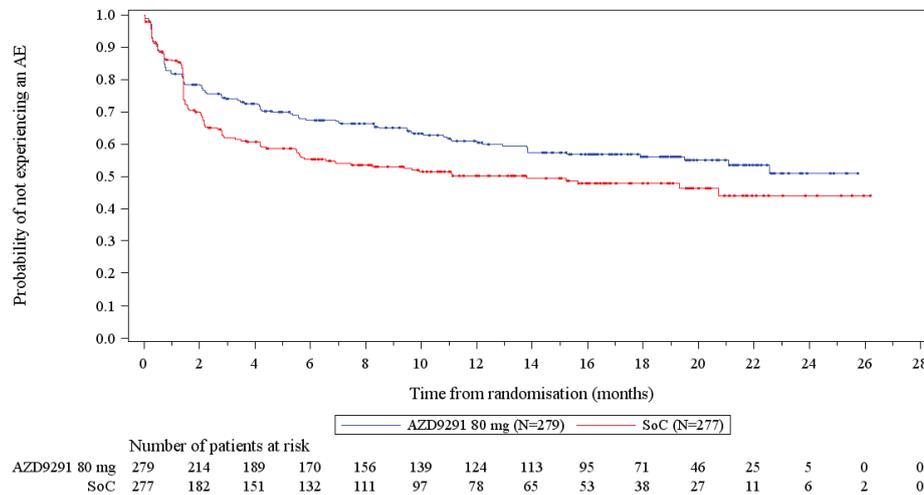


Abbildung 200: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Investigations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

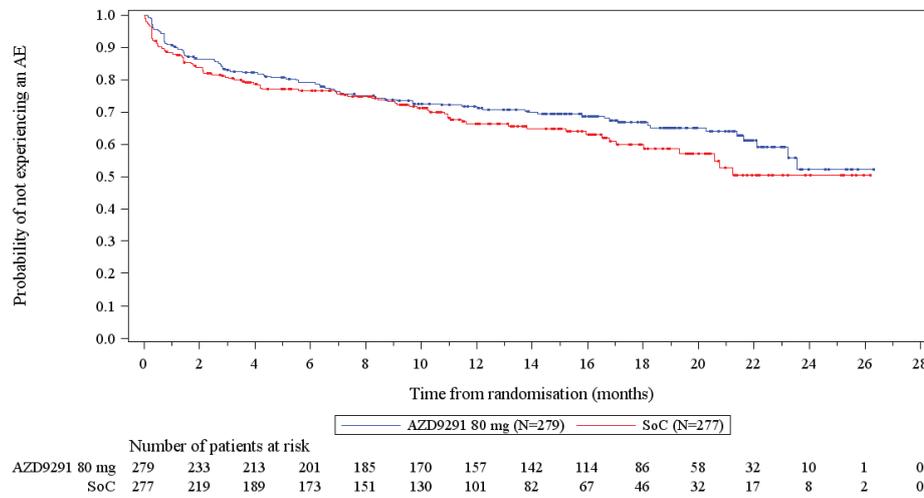


Abbildung 201: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

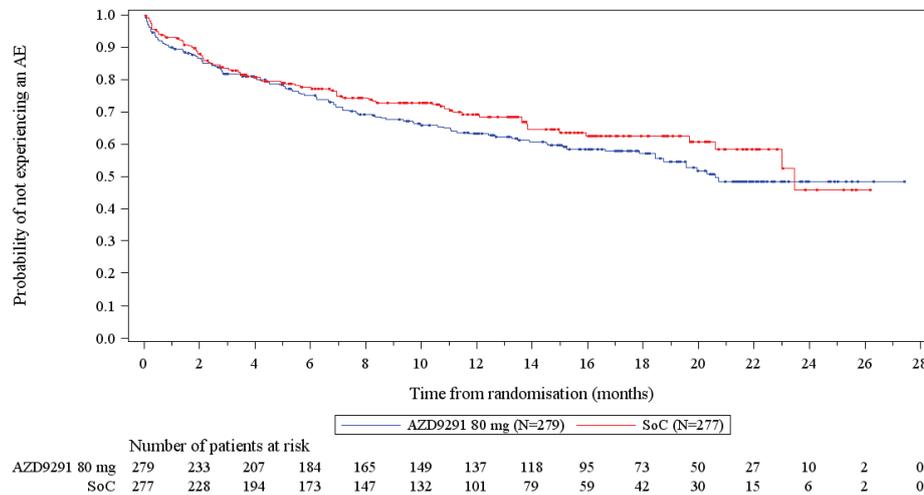


Abbildung 202: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

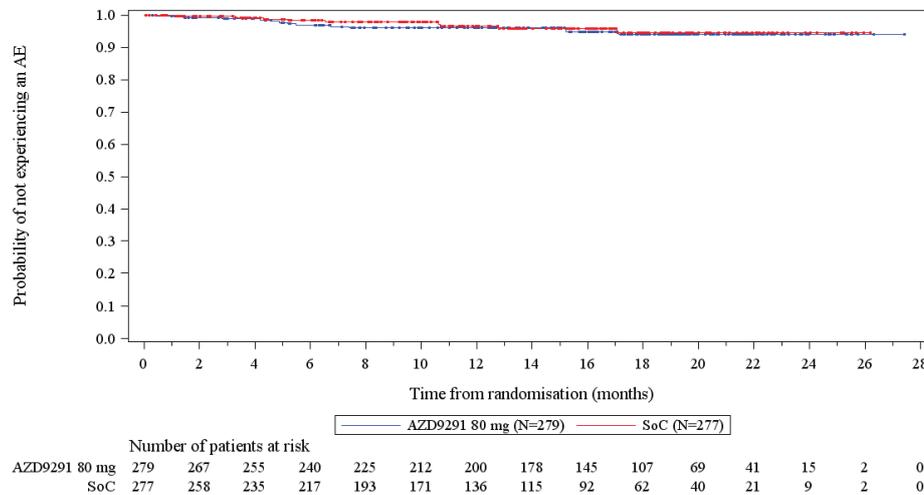


Abbildung 203: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Nervous system disorders

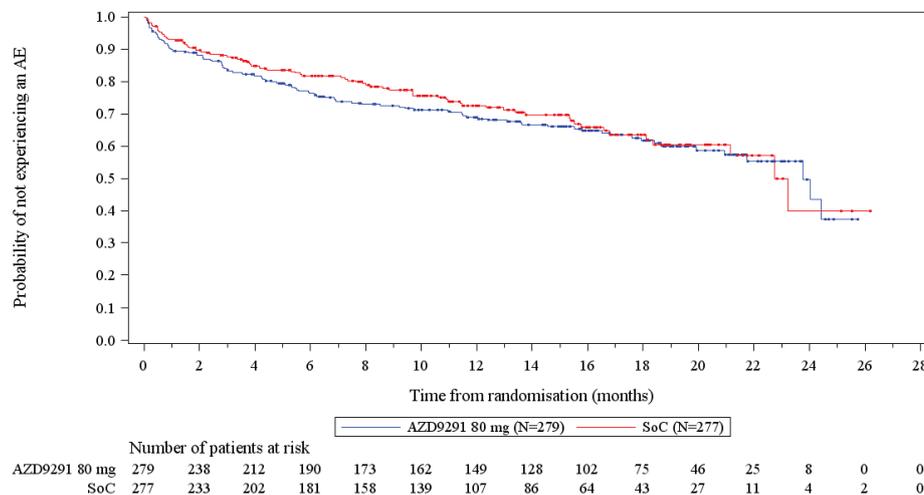


Abbildung 204: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Nervous system disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Psychiatric disorders

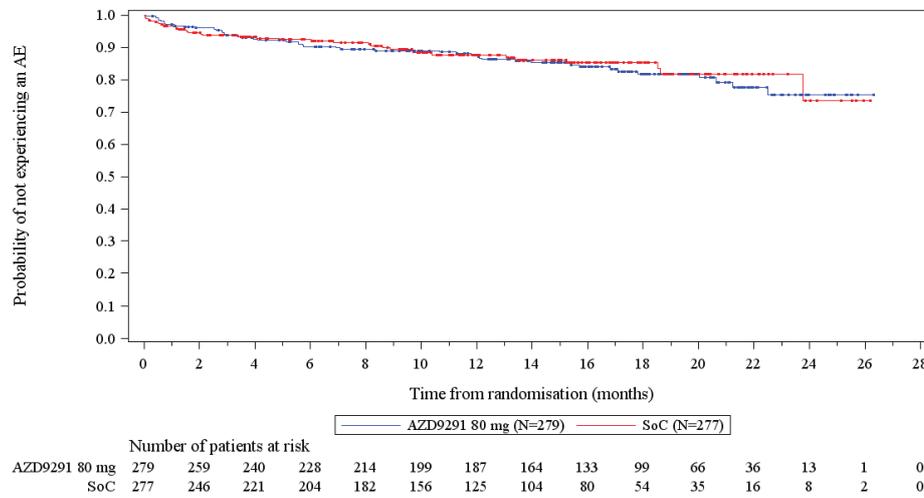


Abbildung 205: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Psychiatric disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

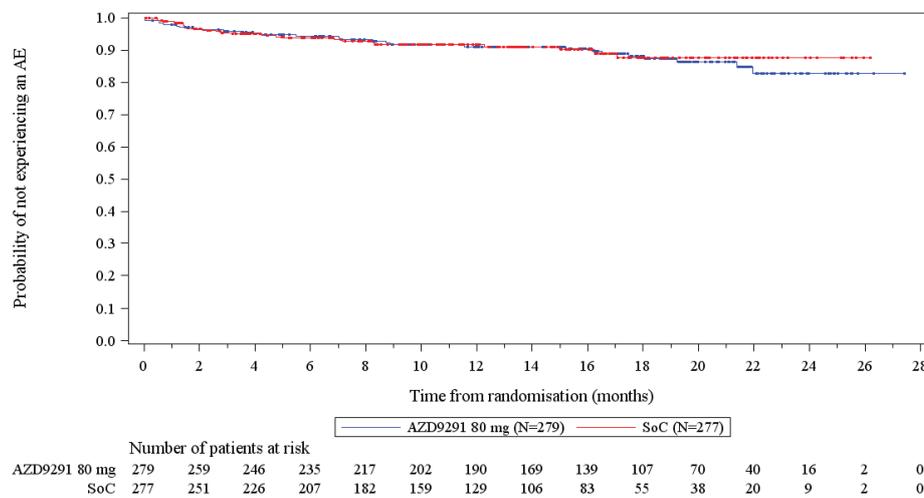


Abbildung 206: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

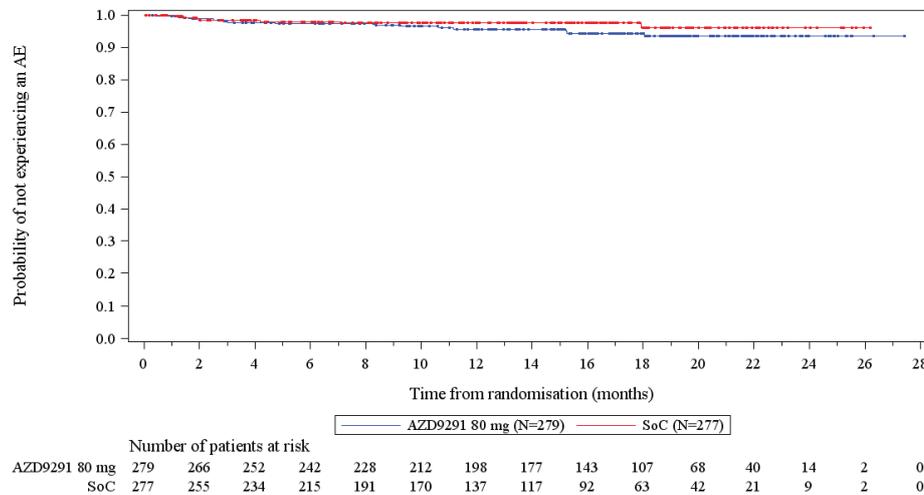


Abbildung 207: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

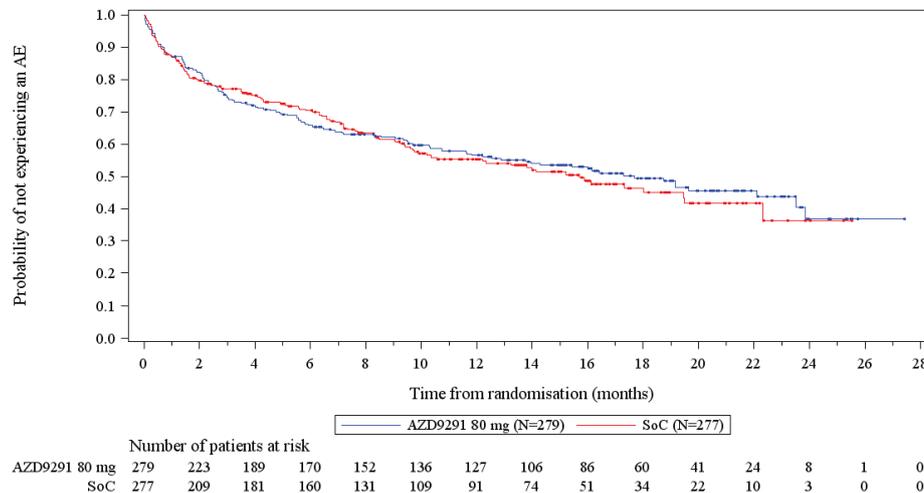


Abbildung 208: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

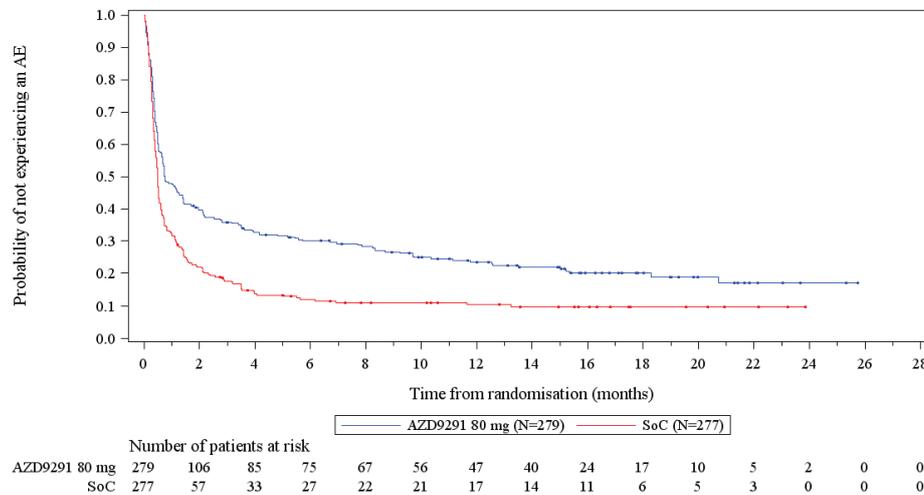


Abbildung 209: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42 Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders

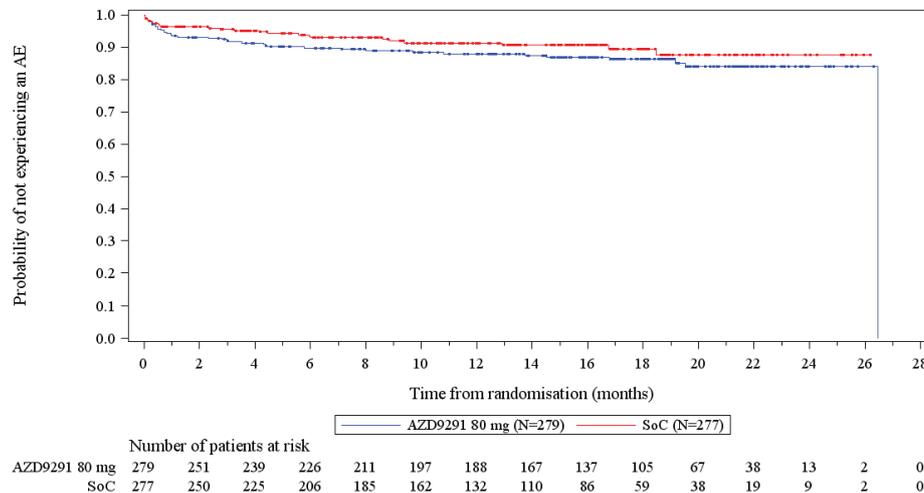


Abbildung 210: [Figure 11.2.42] Any AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders

**UE auf Ebene der PT (Häufigkeit  $\geq 10\%$ )**

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased

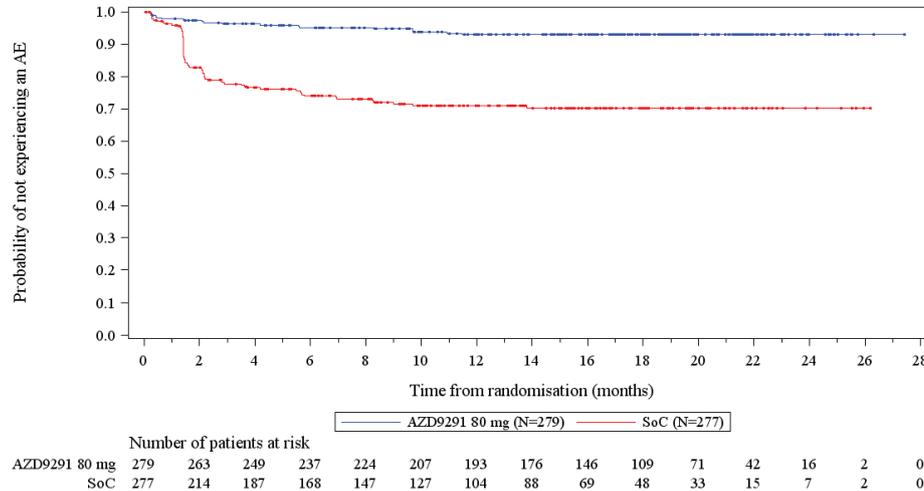


Abbildung 211: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Alopecia

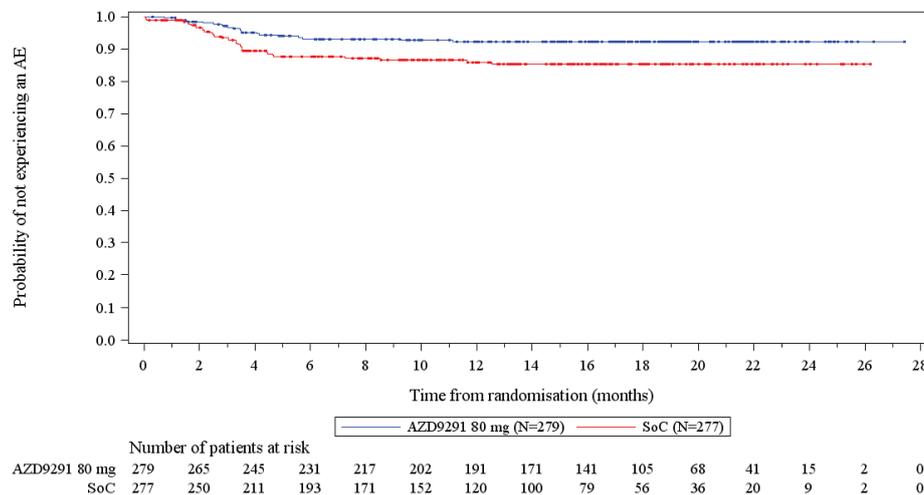


Abbildung 212: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Alopecia

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency >=10%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Anaemia

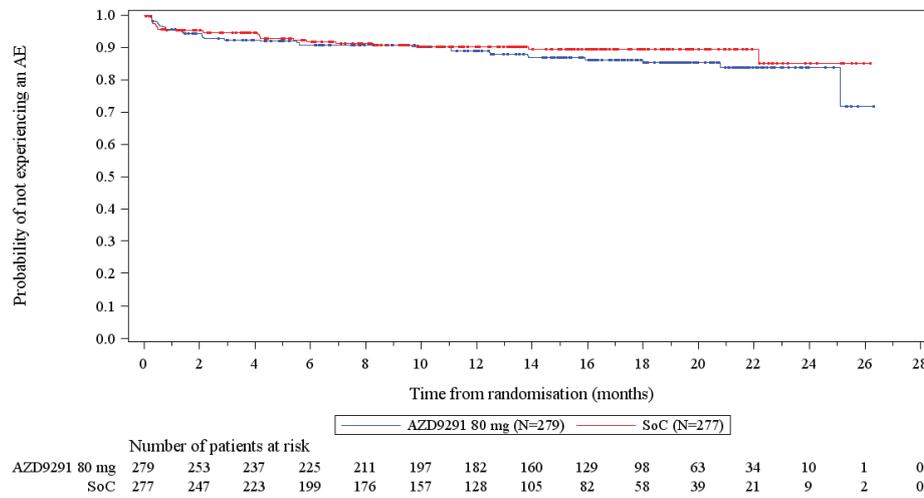


Abbildung 213: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency >=10%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Anaemia

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency >=10%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Aspartate aminotransferase increased

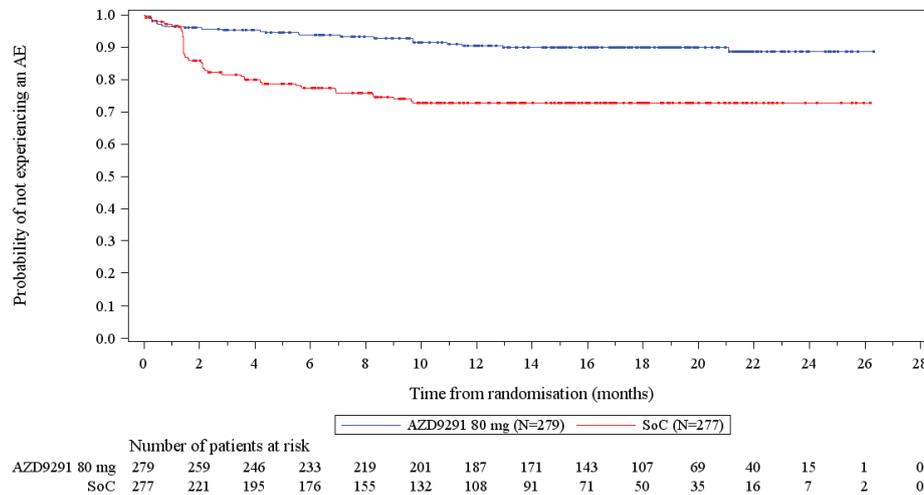


Abbildung 214: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency >=10%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Aspartate aminotransferase increased

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Back pain

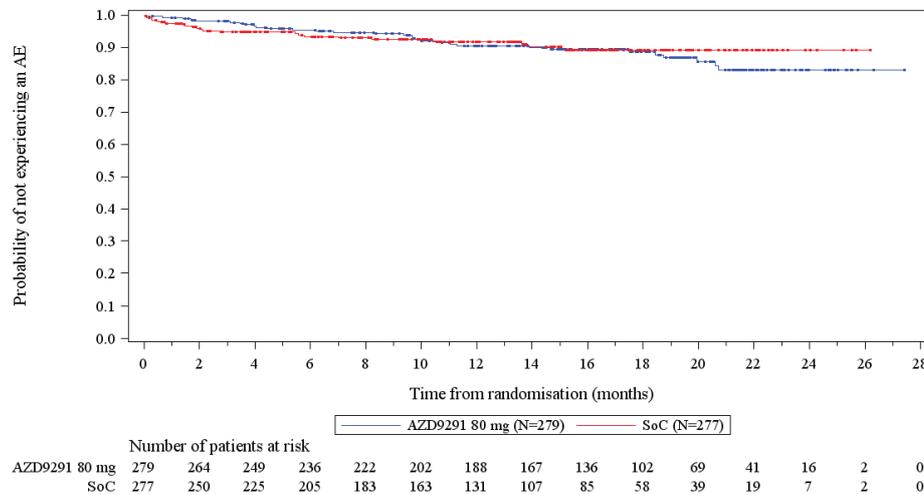


Abbildung 215: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Back pain

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Constipation

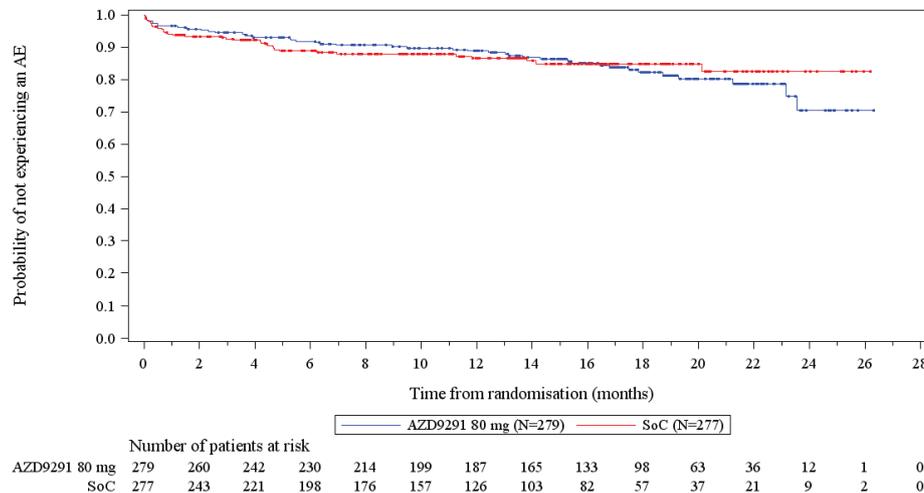


Abbildung 216: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Constipation

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Cough

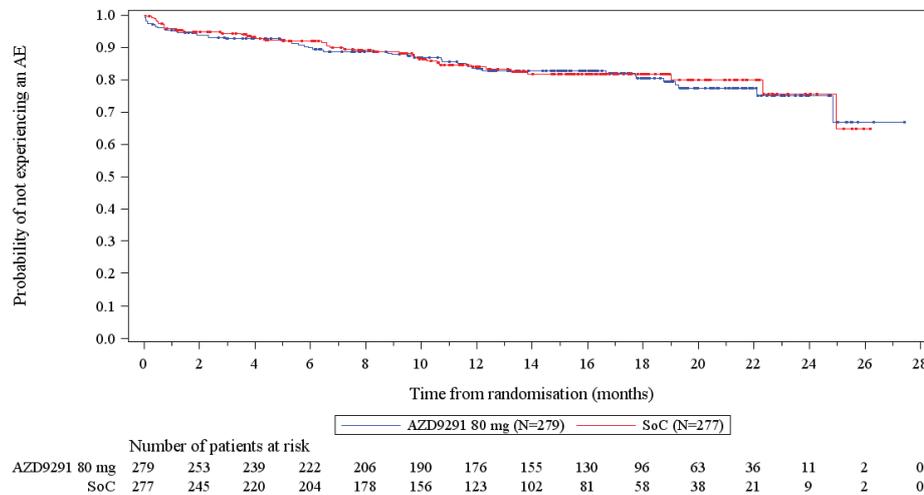


Abbildung 217: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Cough

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Decreased appetite

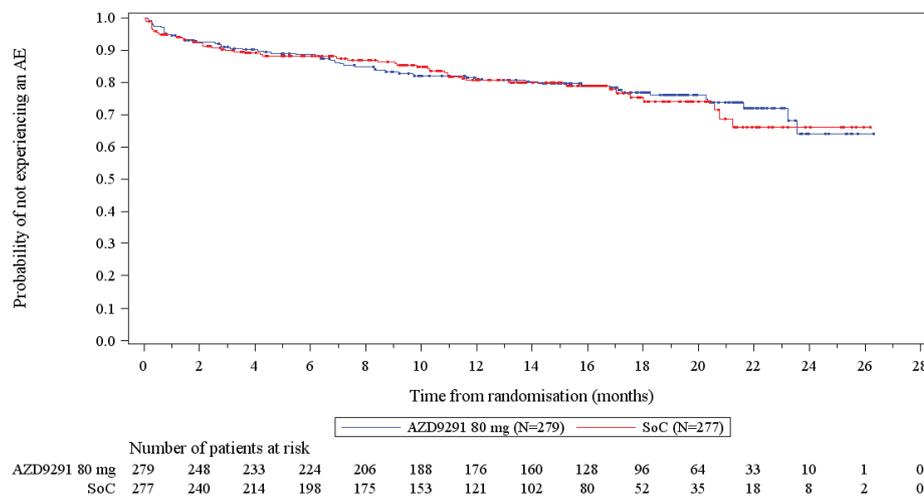


Abbildung 218: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Decreased appetite

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dermatitis acneiform

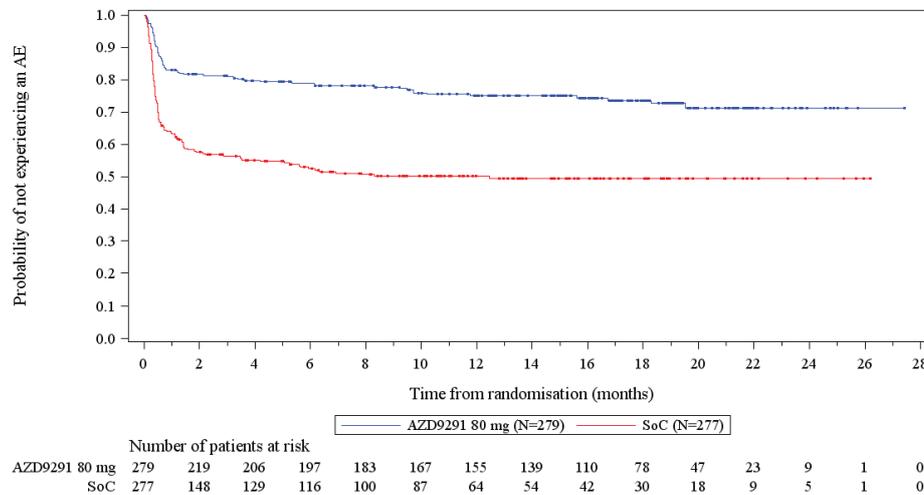


Abbildung 219: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dermatitis acneiform

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Diarrhoea

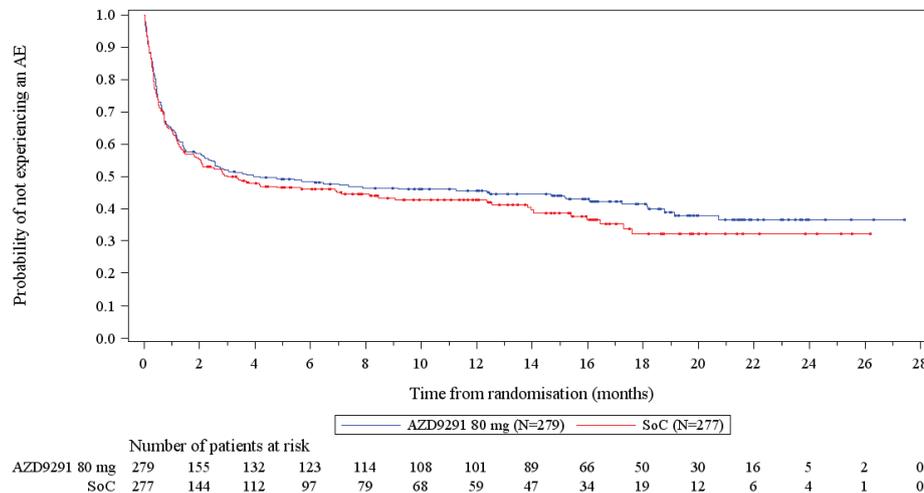


Abbildung 220: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Diarrhoea

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dry skin

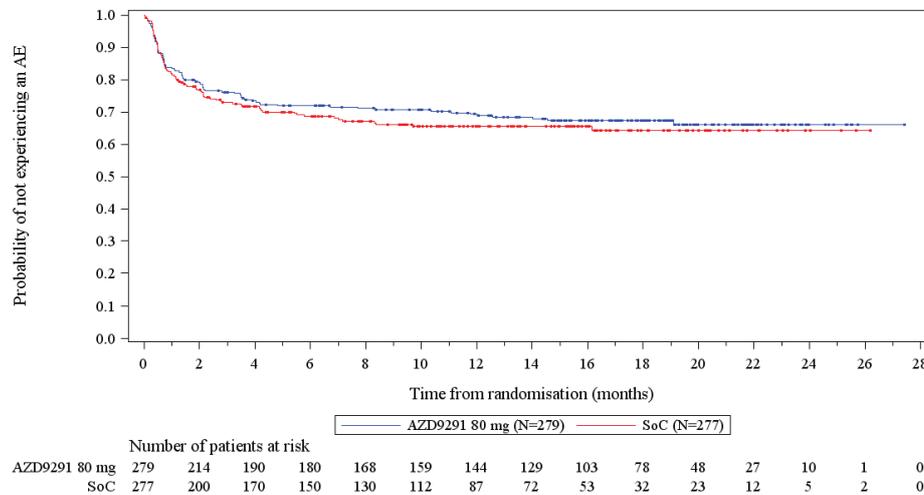


Abbildung 221: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dry skin

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dyspnoea

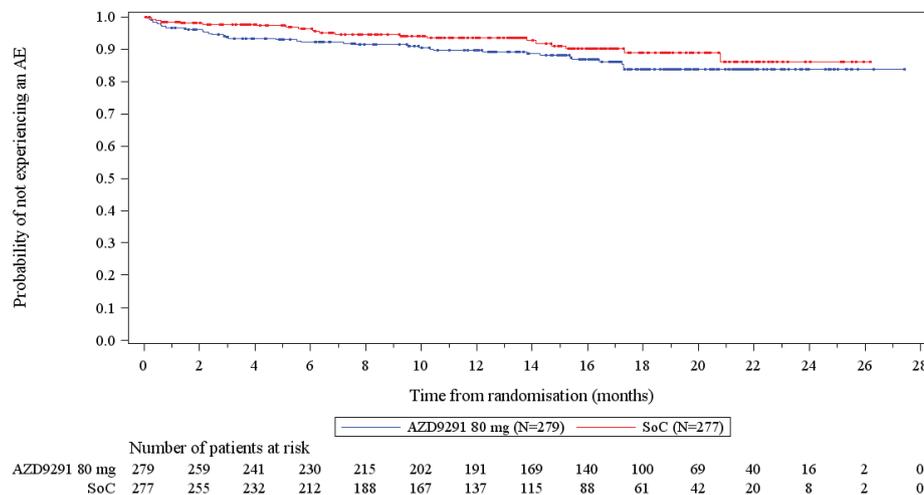


Abbildung 222: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Dyspnoea

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency >=10%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Electrocardiogram QT prolonged

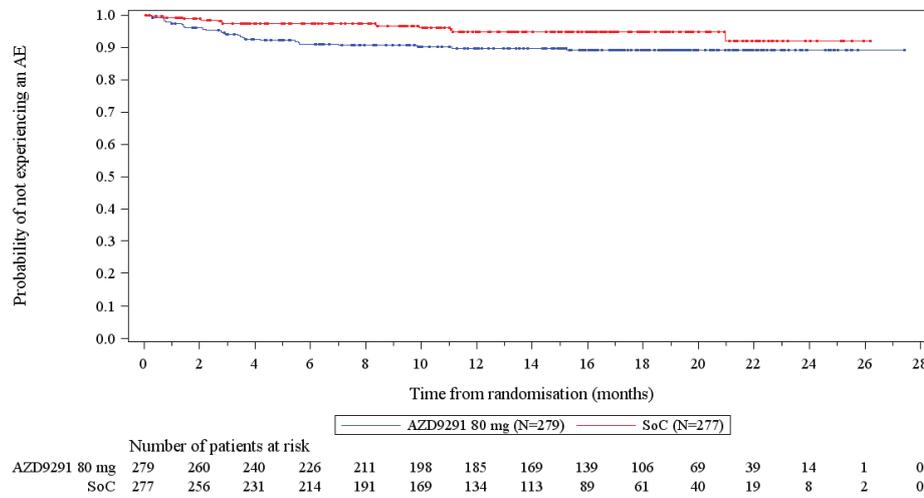


Abbildung 223: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency >=10%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Electrocardiogram QT prolonged

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency >=10%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Fatigue

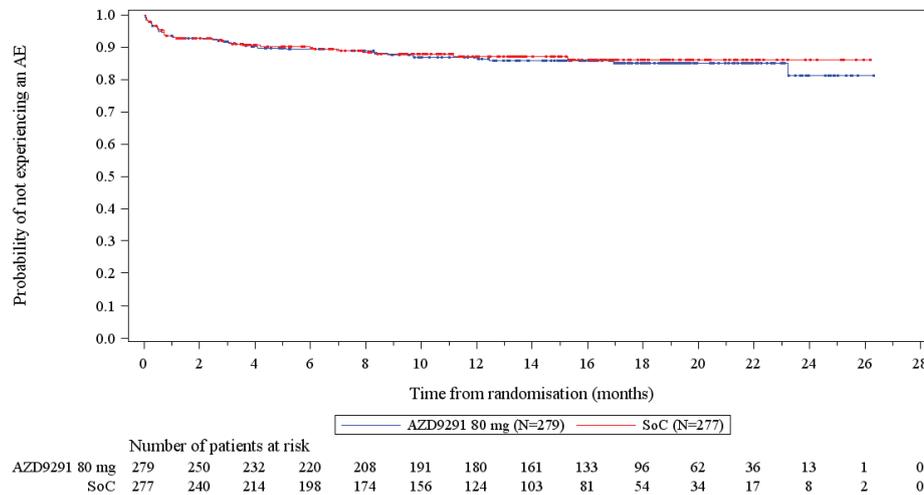


Abbildung 224: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency >=10%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Fatigue

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Headache

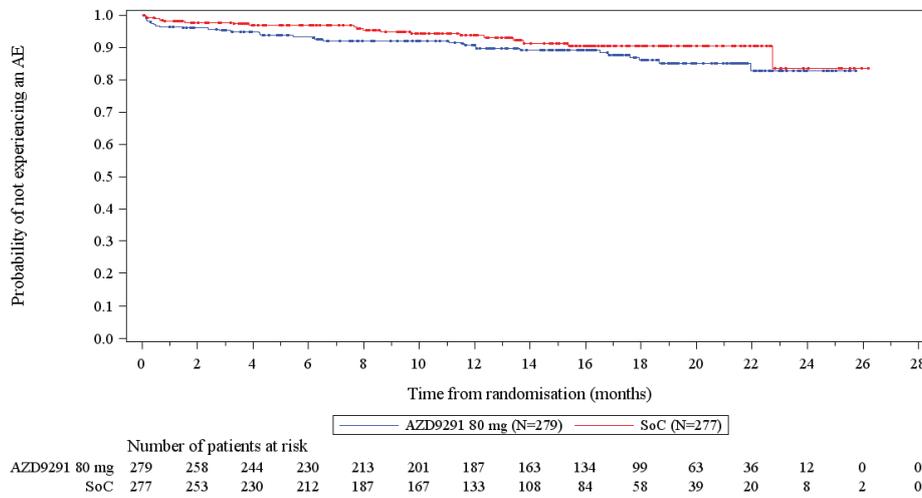


Abbildung 225: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Headache

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Nausea

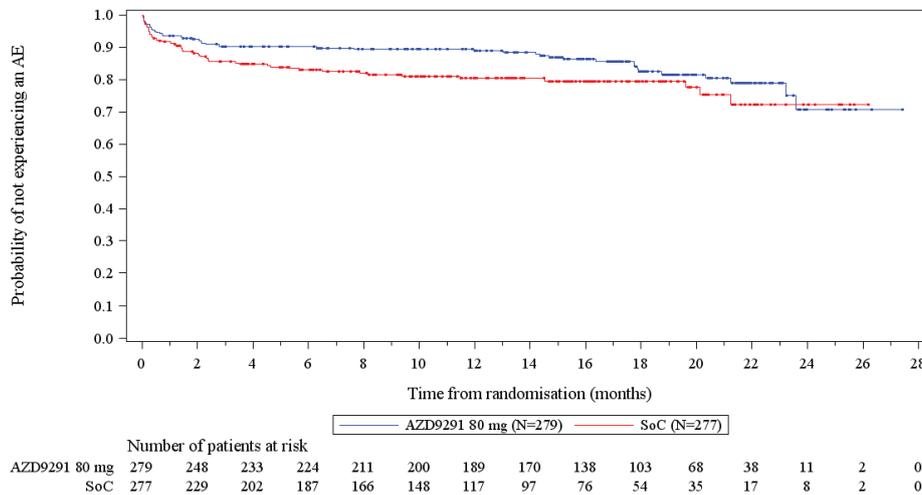


Abbildung 226: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Nausea

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Paronychia

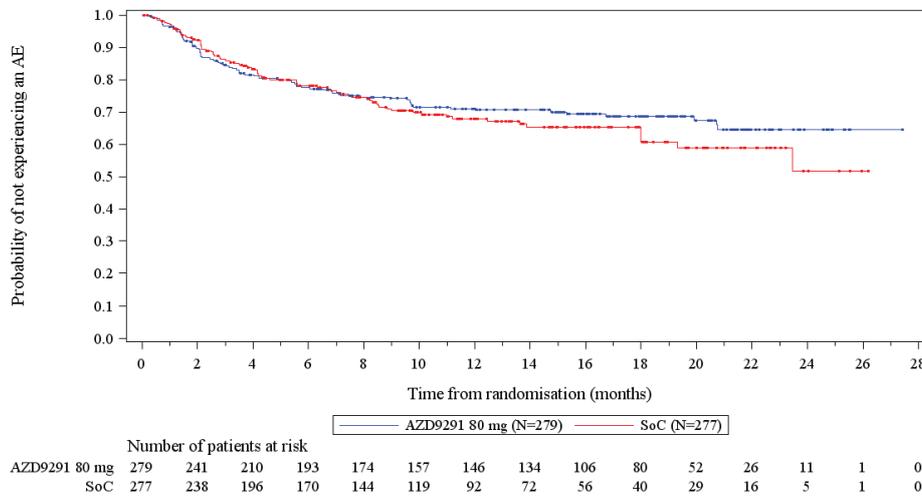


Abbildung 227: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Paronychia

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pruritus

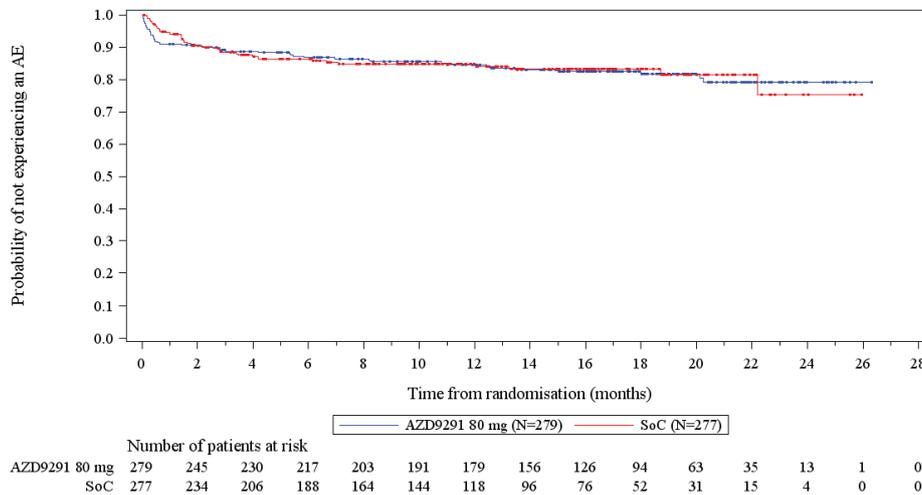


Abbildung 228: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pruritus

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pyrexia

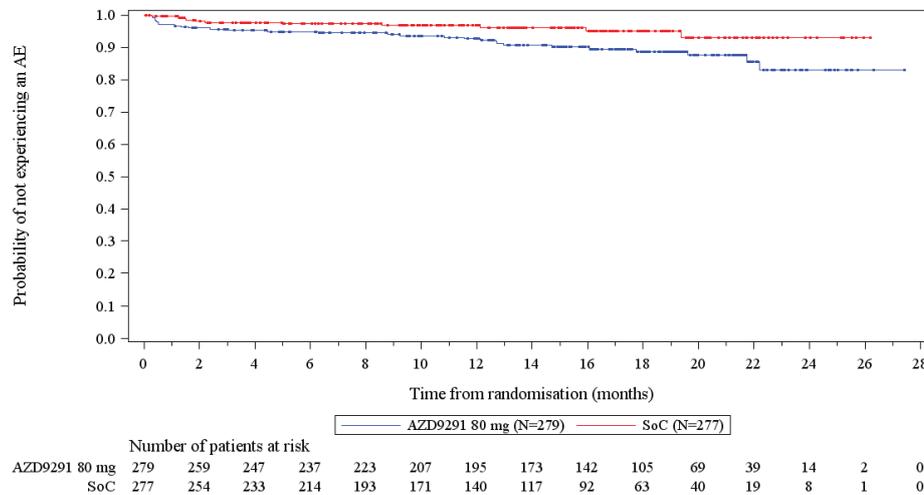


Abbildung 229: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pyrexia

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular

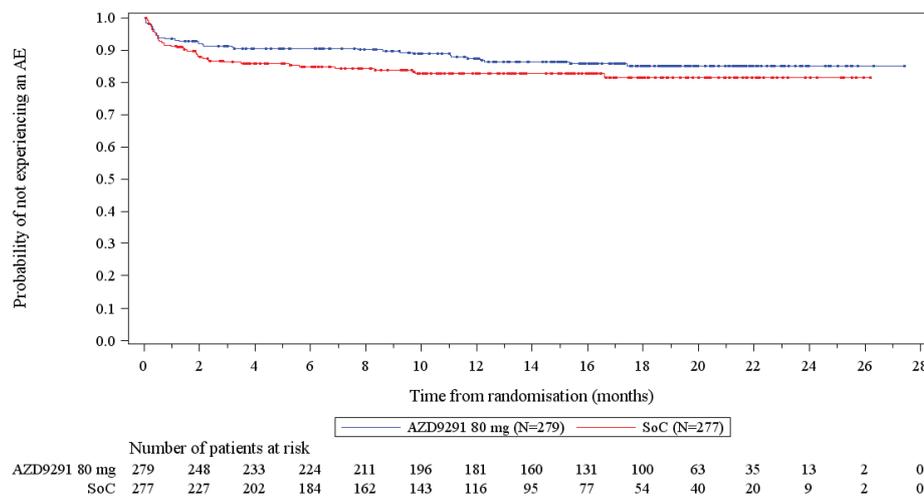


Abbildung 230: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis

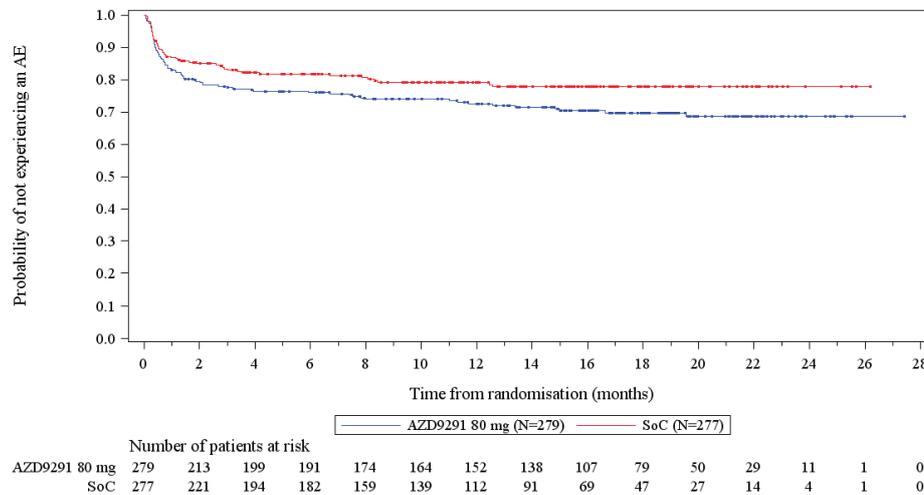


Abbildung 231: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection

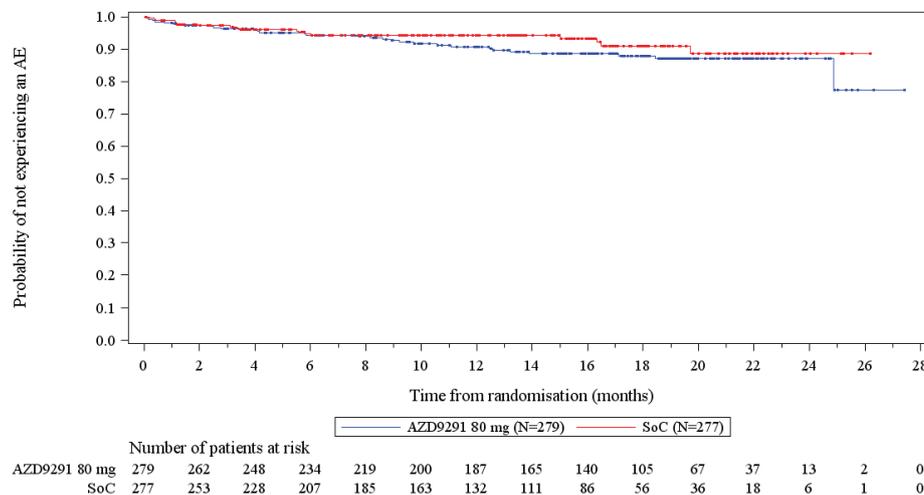


Abbildung 232: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency  $\geq 10\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47 AE by preferred term with frequency >=10%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Vomiting

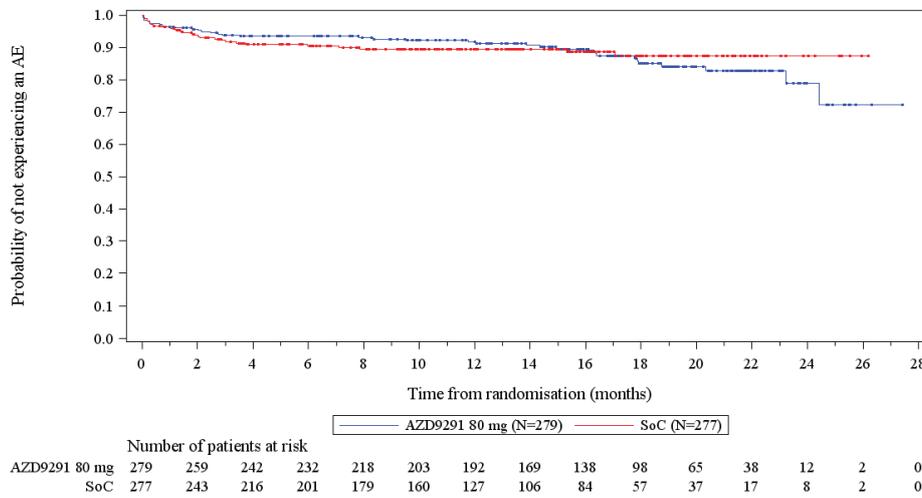


Abbildung 233: [Figure 11.2.47] AE by preferred term with frequency >=10%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Vomiting

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

### SUE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

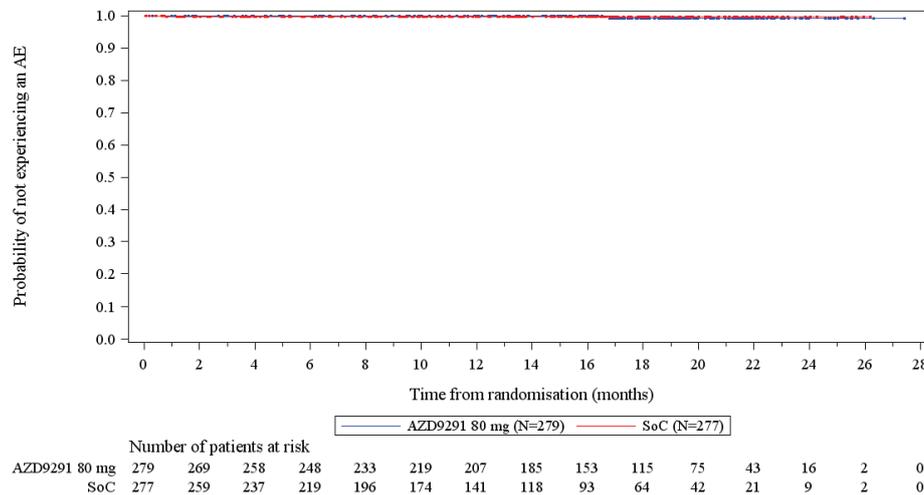


Abbildung 234: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Cardiac disorders

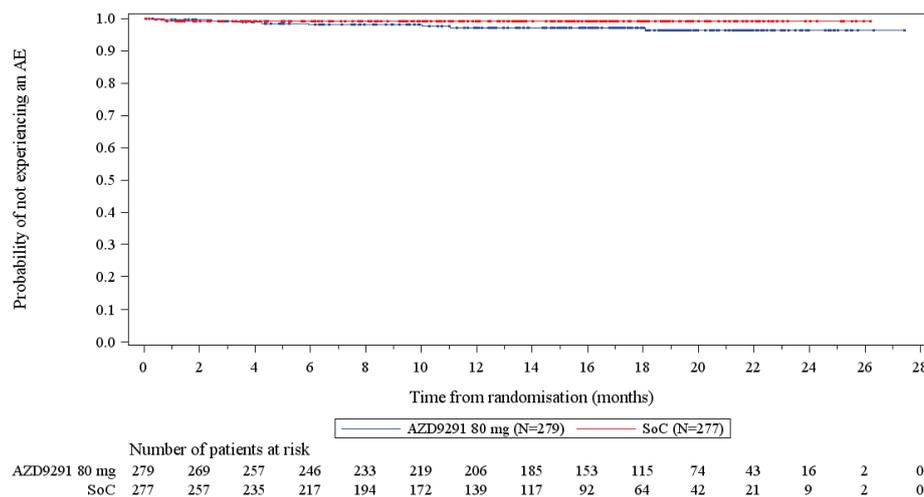


Abbildung 235: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Cardiac disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders

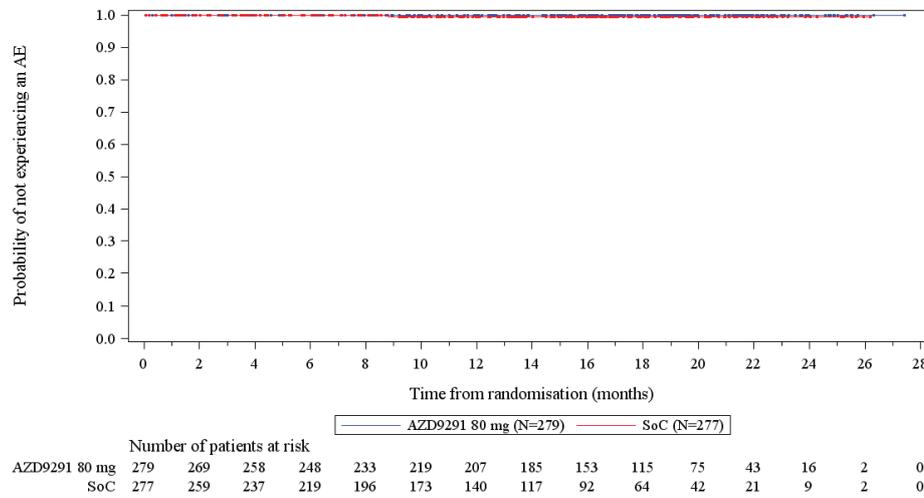


Abbildung 236: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Ear and labyrinth disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Endocrine disorders

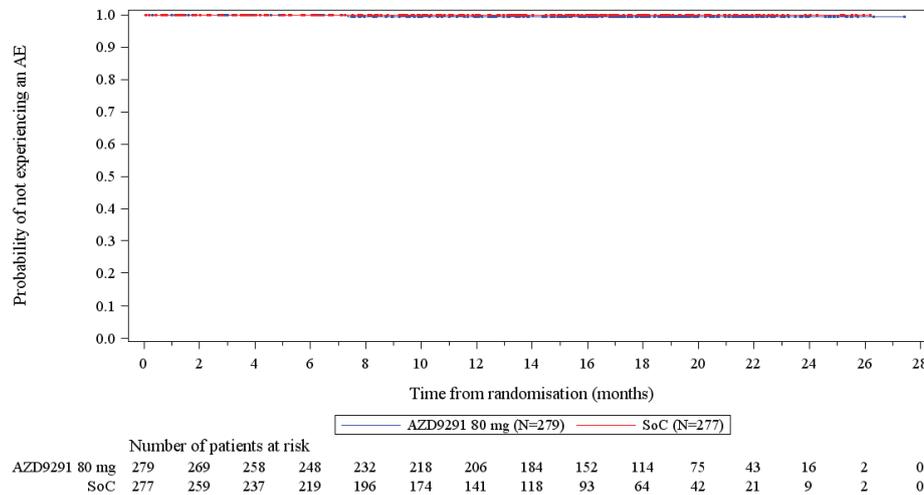


Abbildung 237: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Endocrine disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

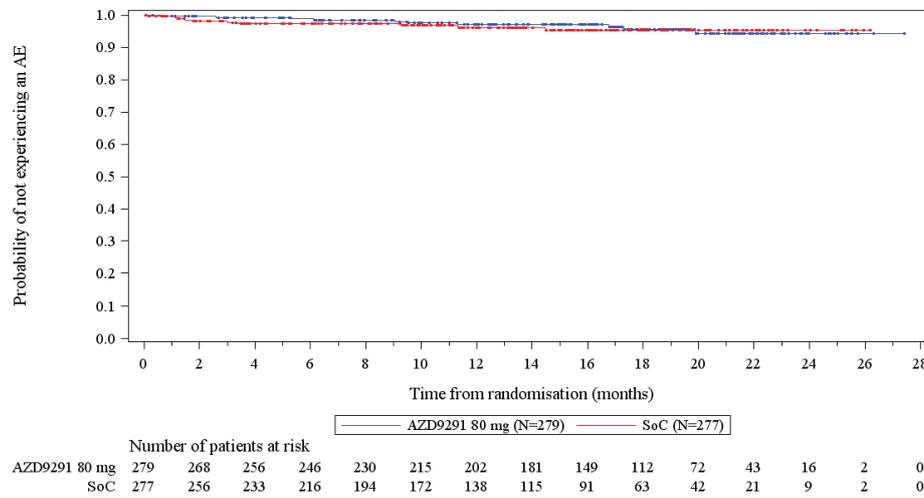


Abbildung 238: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

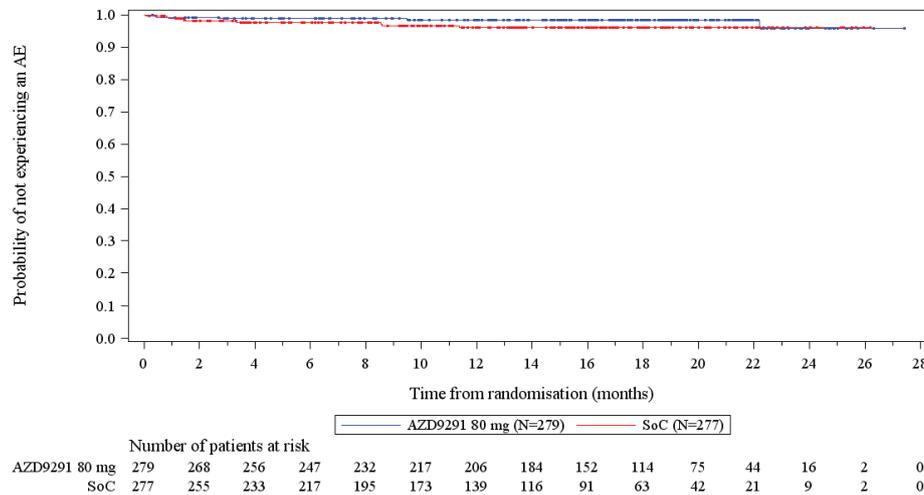


Abbildung 239: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

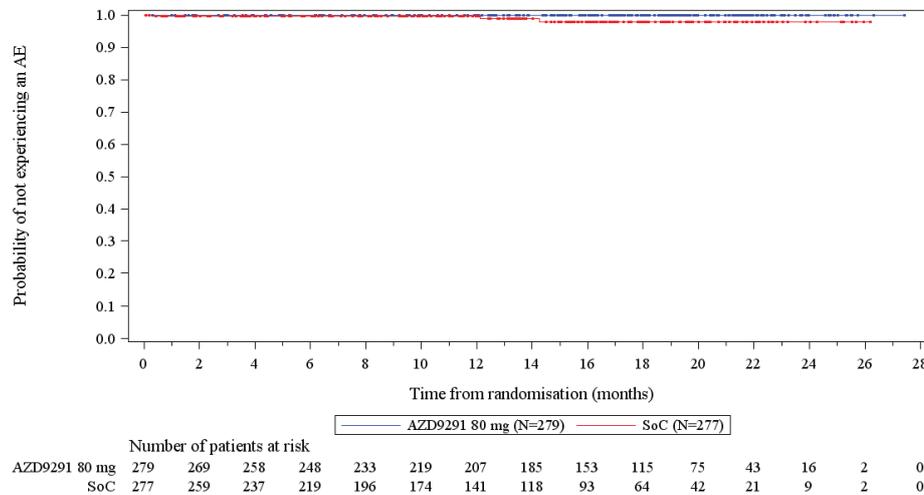


Abbildung 240: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Infections and infestations

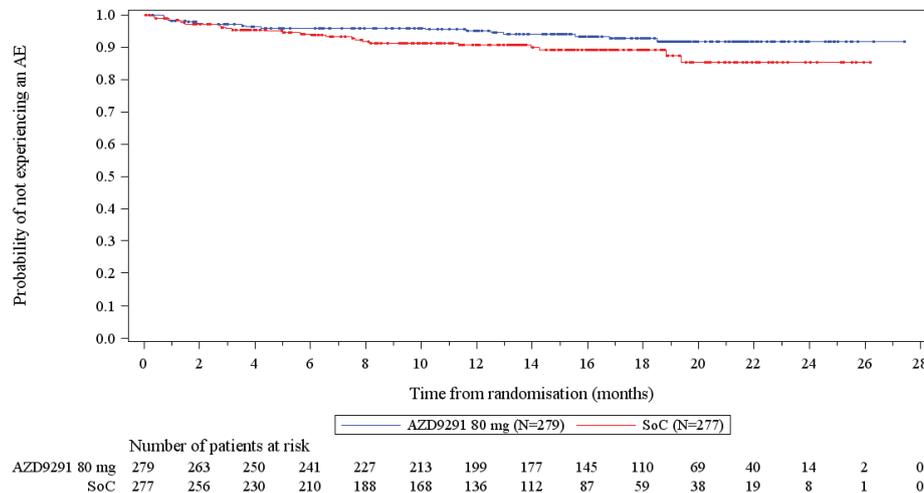


Abbildung 241: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Infections and infestations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

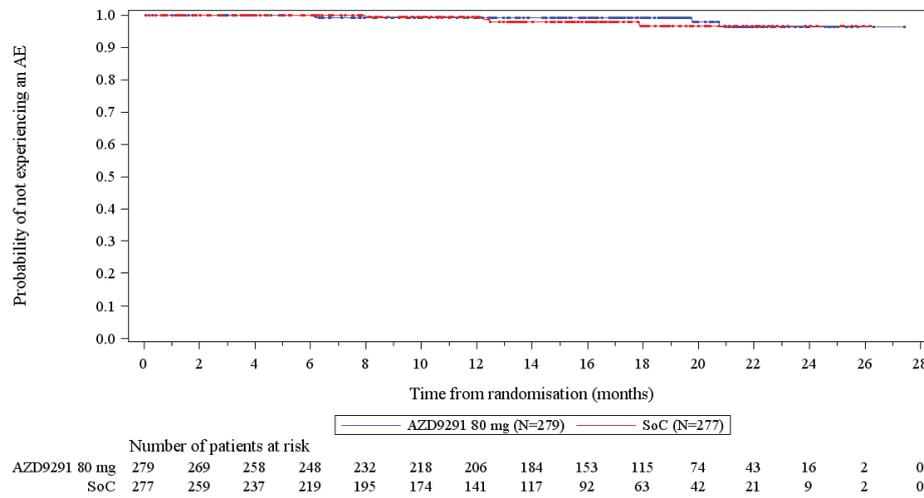


Abbildung 242: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Investigations

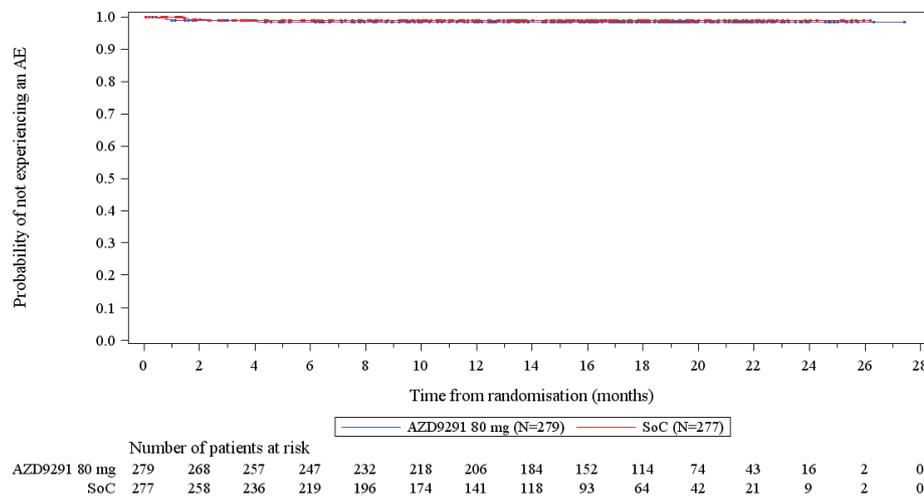


Abbildung 243: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Investigations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

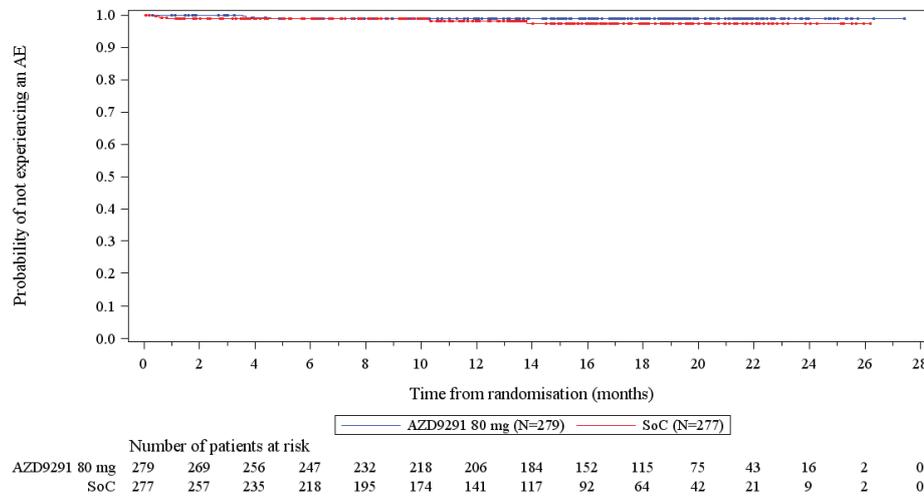


Abbildung 244: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

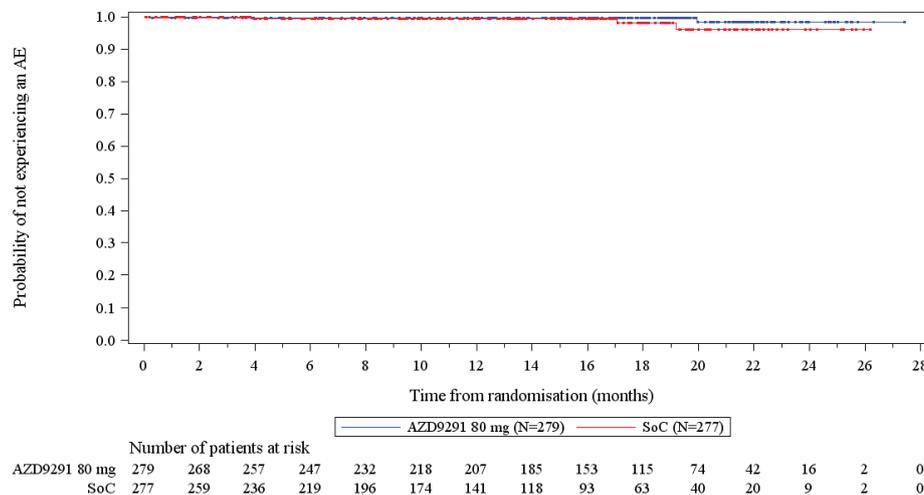


Abbildung 245: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

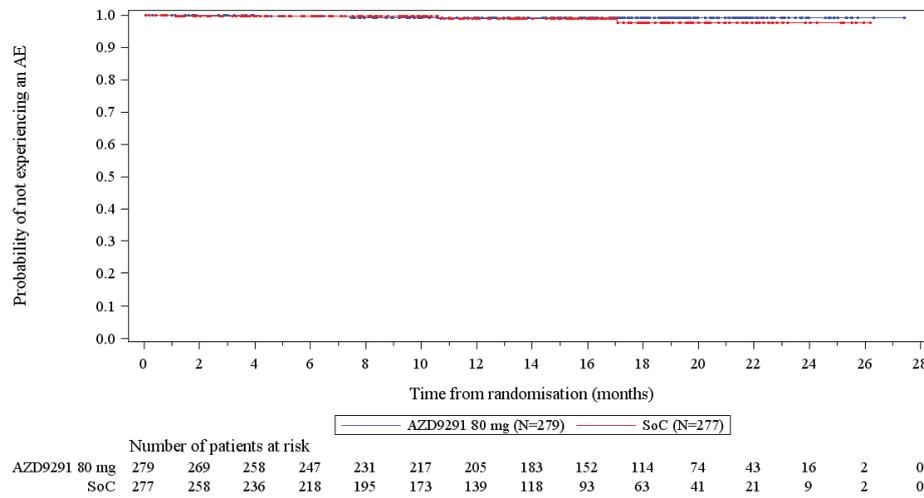


Abbildung 246: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Nervous system disorders

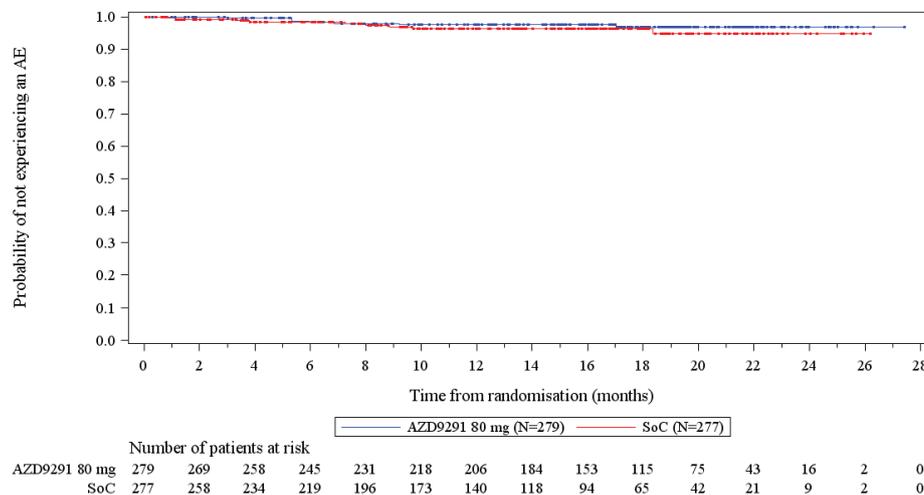


Abbildung 247: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Nervous system disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Psychiatric disorders

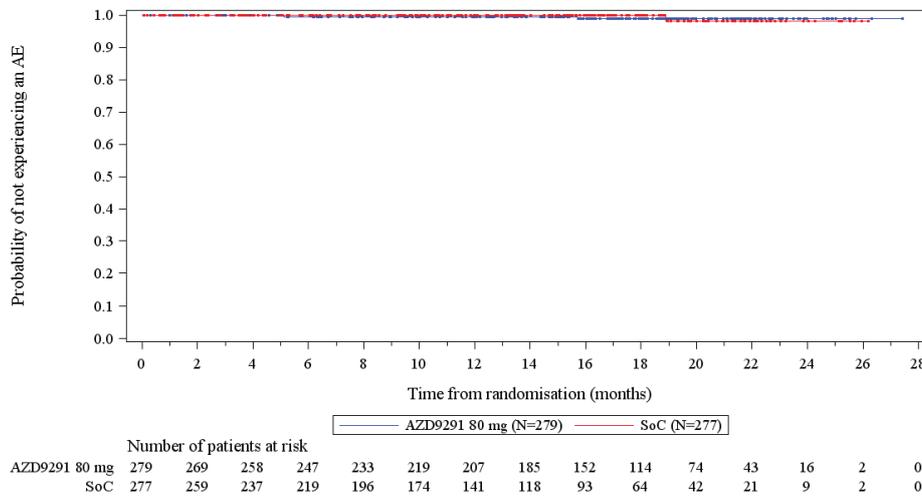


Abbildung 248: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Psychiatric disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

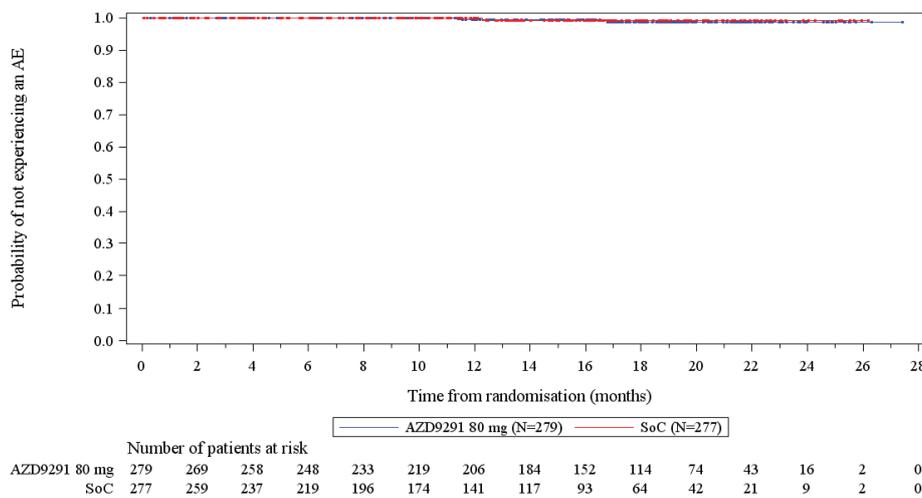


Abbildung 249: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

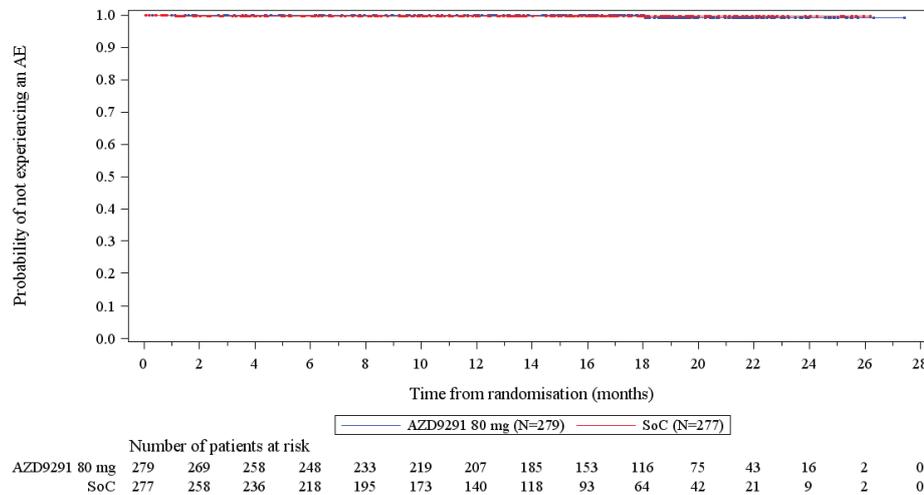


Abbildung 250: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

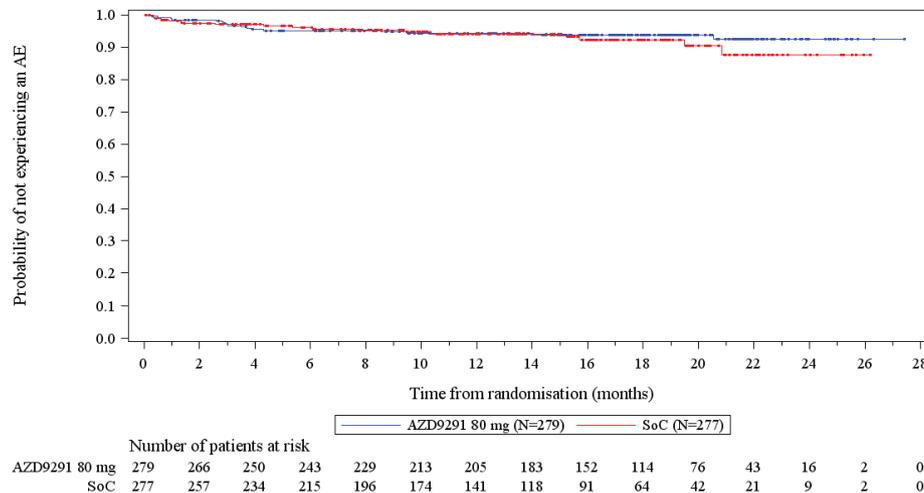


Abbildung 251: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

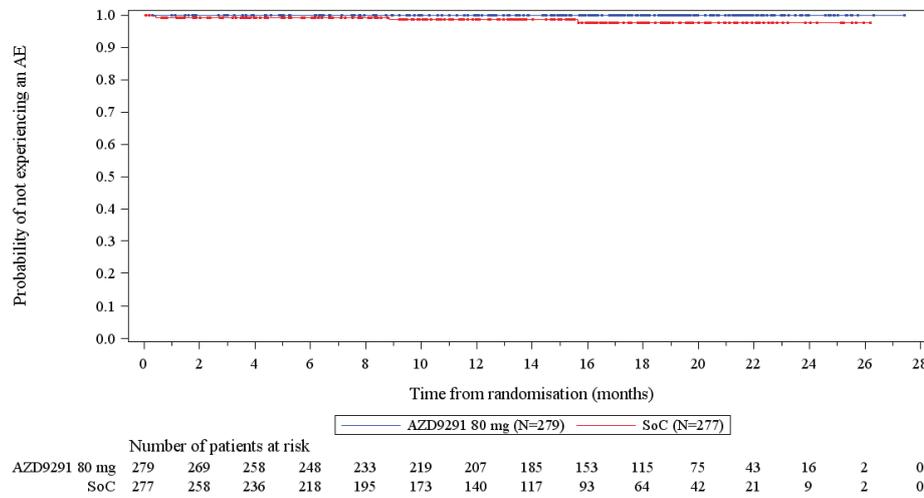


Abbildung 252: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.43 Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Vascular disorders

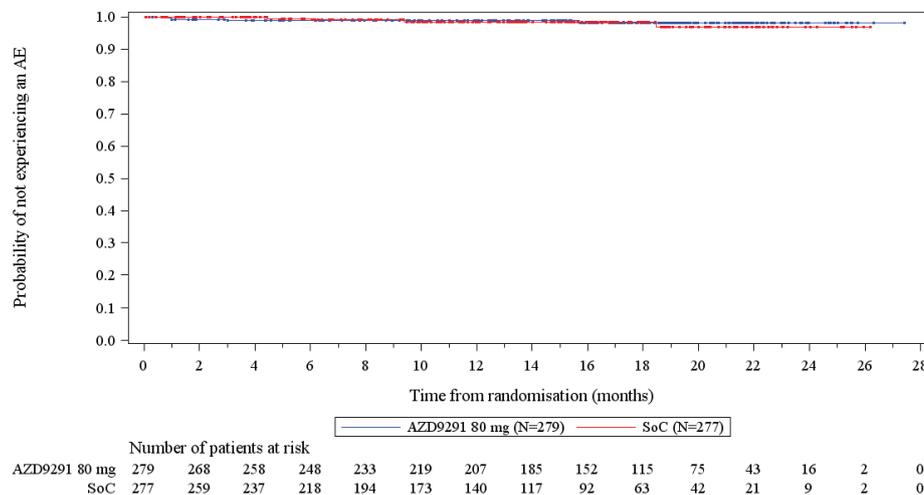


Abbildung 253: [Figure 11.2.43] Serious AE by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an SAE by SOC. SOC=Vascular disorders

**SUE auf Ebene der PT (Häufigkeit ≥1%)**

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency >=1% Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency >=1%. PT=Diarrhoea

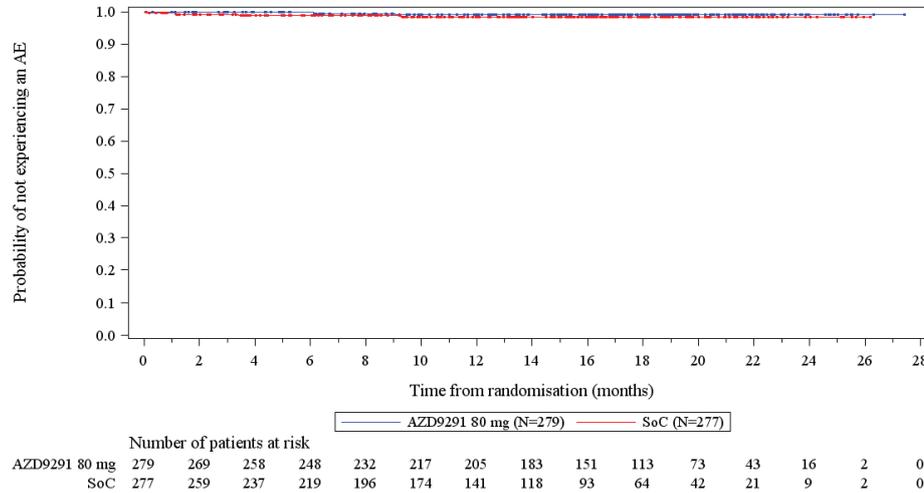


Abbildung 254: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency >=1% Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency >=1%. PT=Diarrhoea

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency >=1% Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency >=1%. PT=Drug-induced liver injury

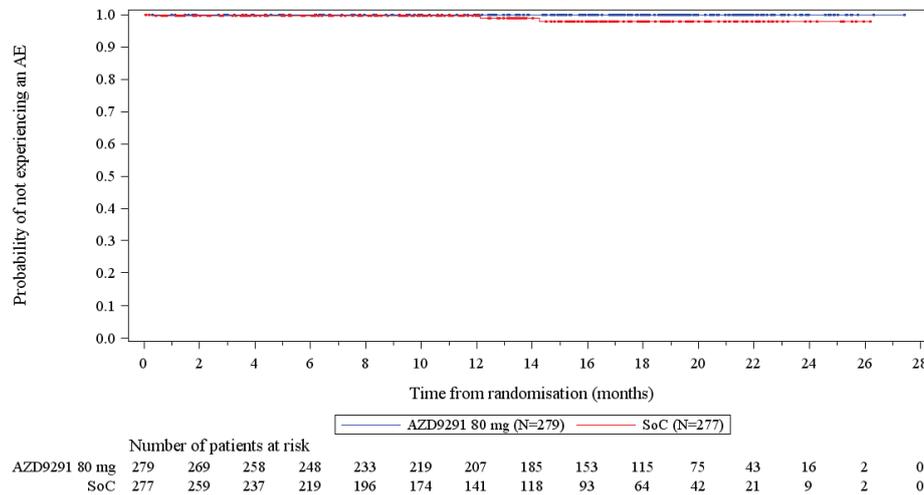


Abbildung 255: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency >=1% Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency >=1%. PT=Drug-induced liver injury

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease

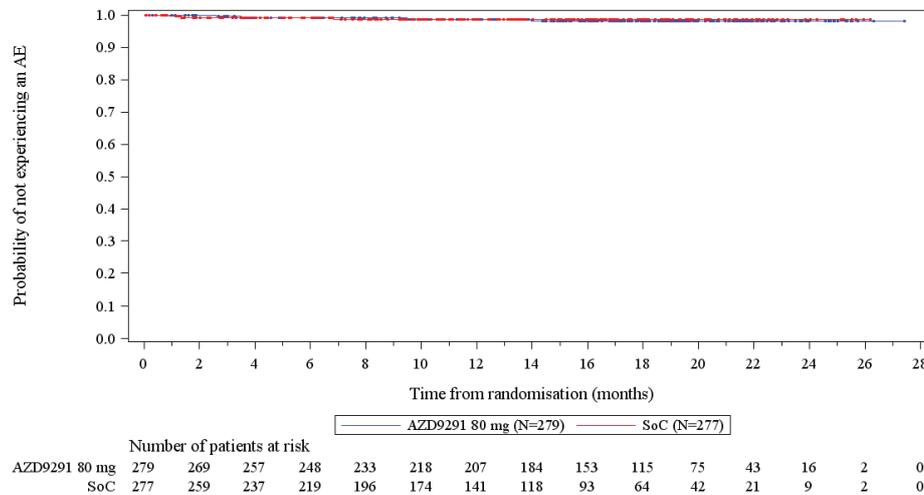


Abbildung 256: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pleural effusion

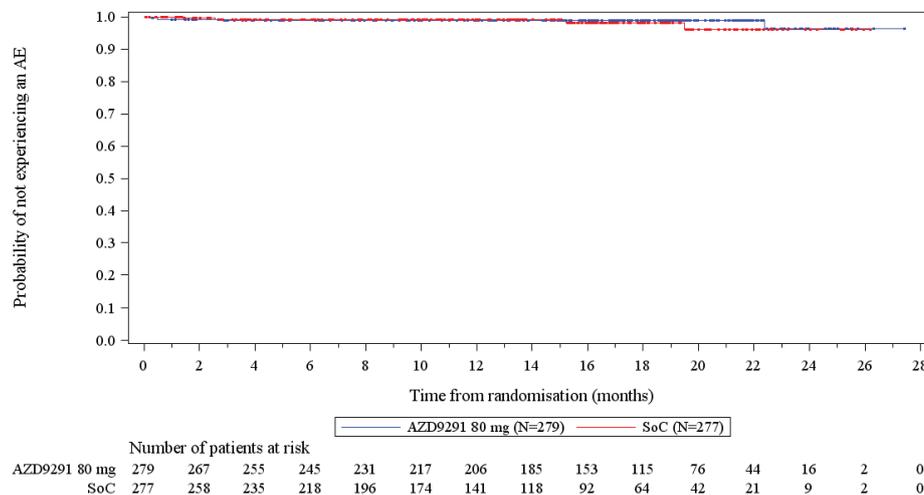


Abbildung 257: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pleural effusion

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia

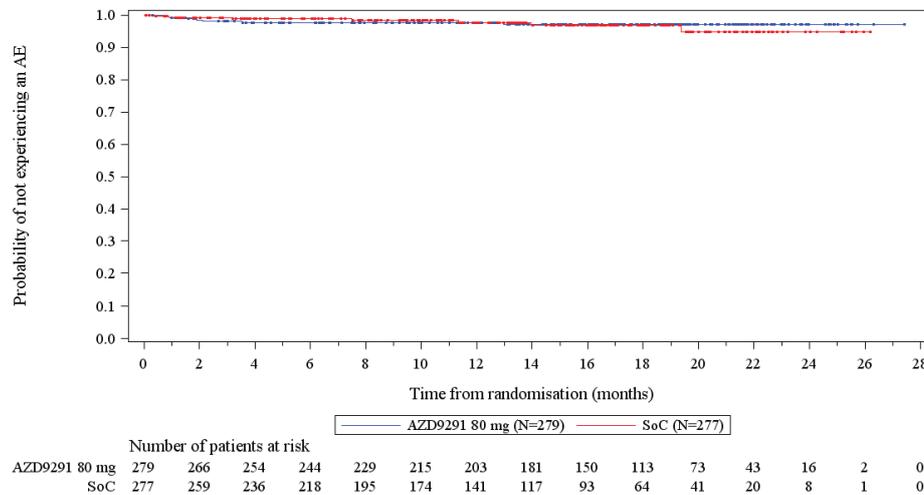


Abbildung 258: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pulmonary embolism

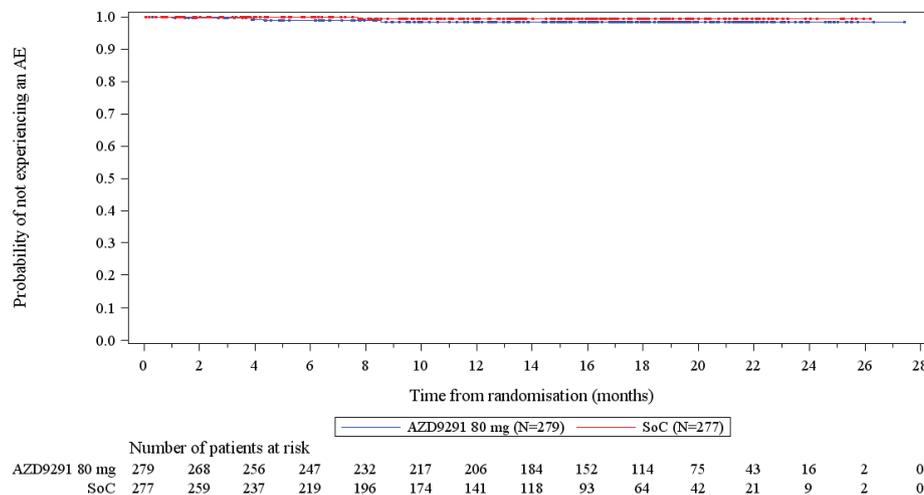


Abbildung 259: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pulmonary embolism

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pyrexia

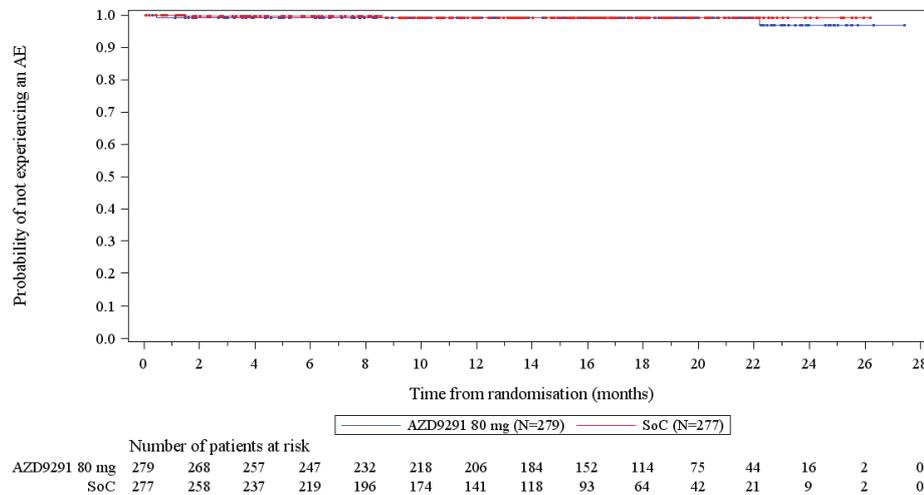


Abbildung 260: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pyrexia

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Sepsis

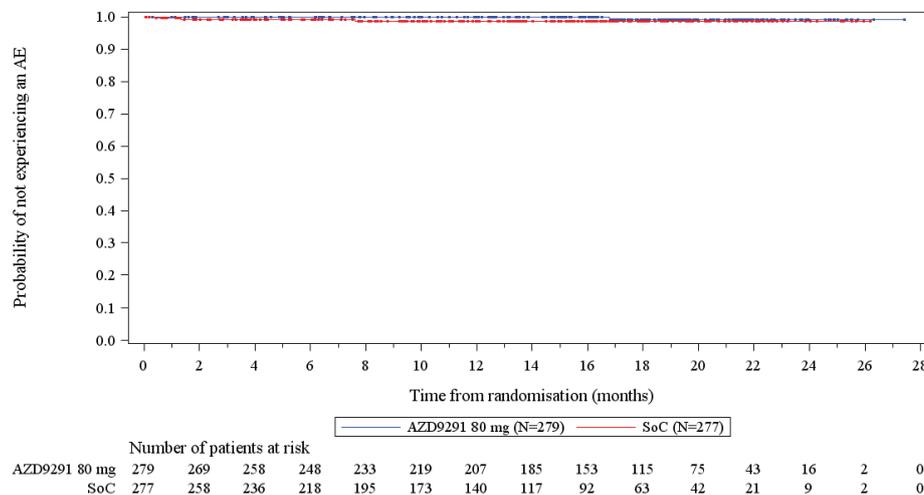


Abbildung 261: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Sepsis

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.40 Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Vomiting

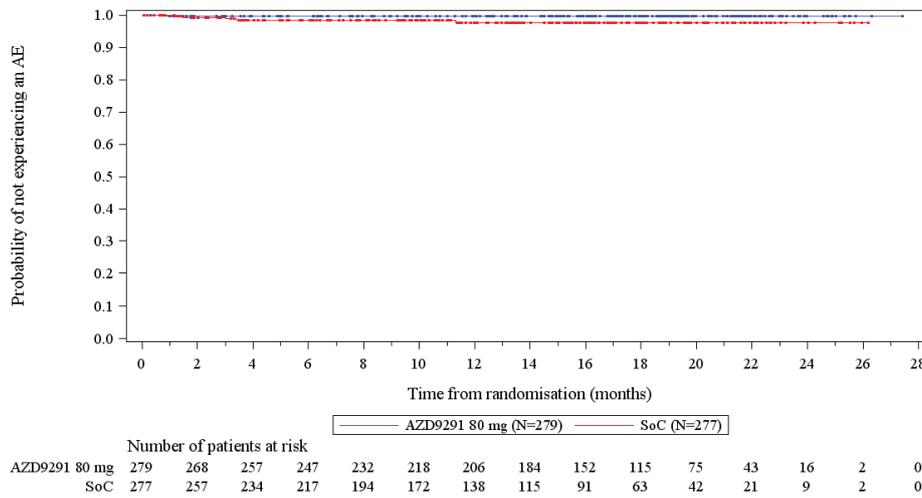


Abbildung 262: [Figure 11.2.40] Serious AE by preferred term with frequency  $\geq 1\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of SAE by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Vomiting

## Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

### Therapieabbruch aufgrund von UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

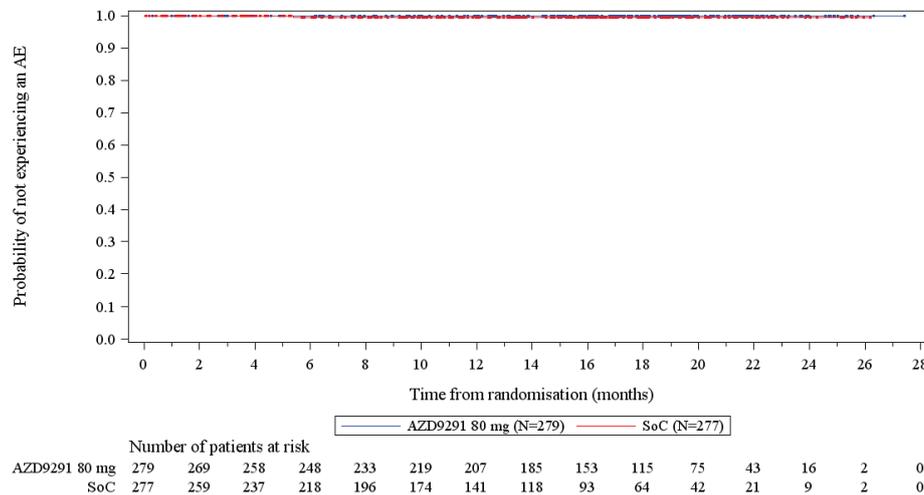


Abbildung 263: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Cardiac disorders

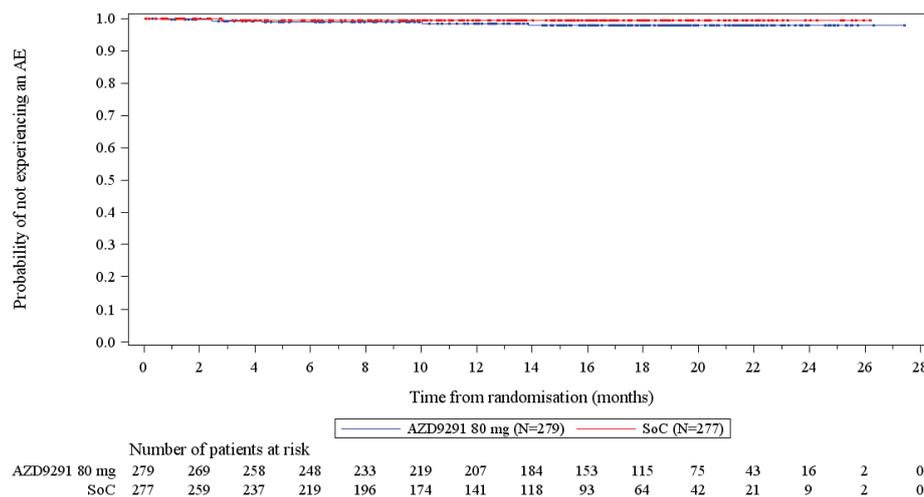


Abbildung 264: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Cardiac disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

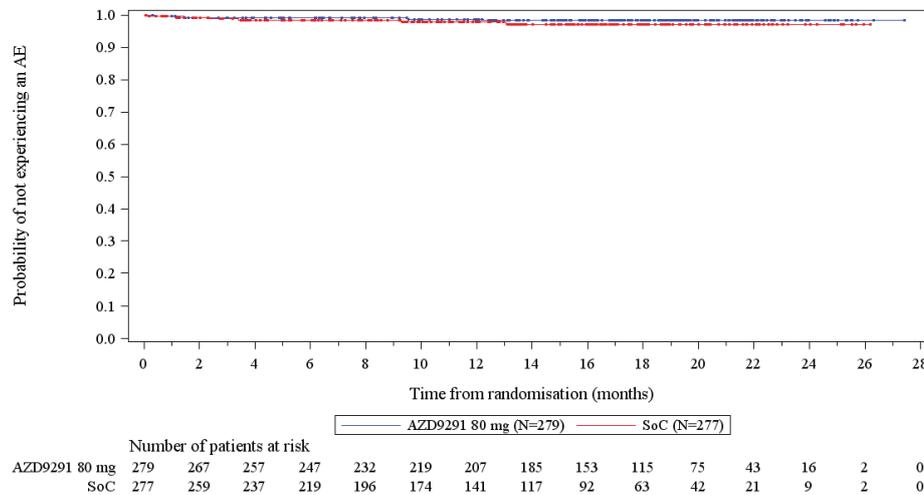


Abbildung 265: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

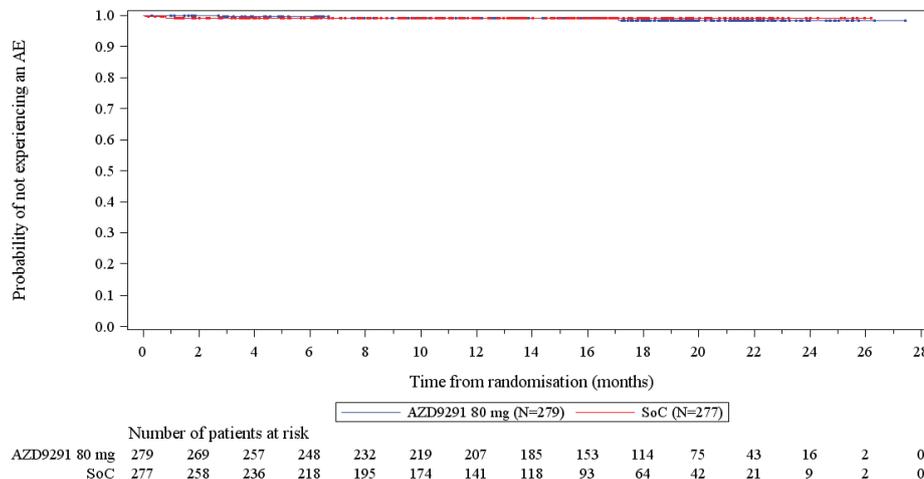


Abbildung 266: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

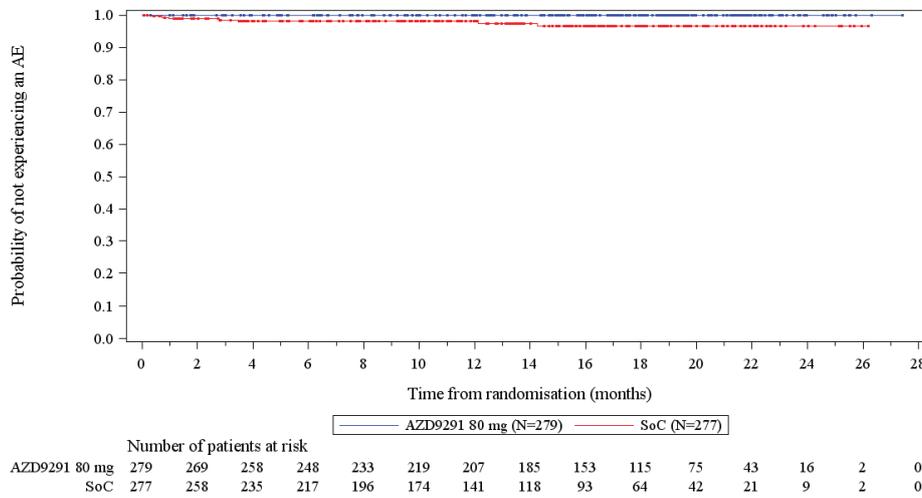


Abbildung 267: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Infections and infestations

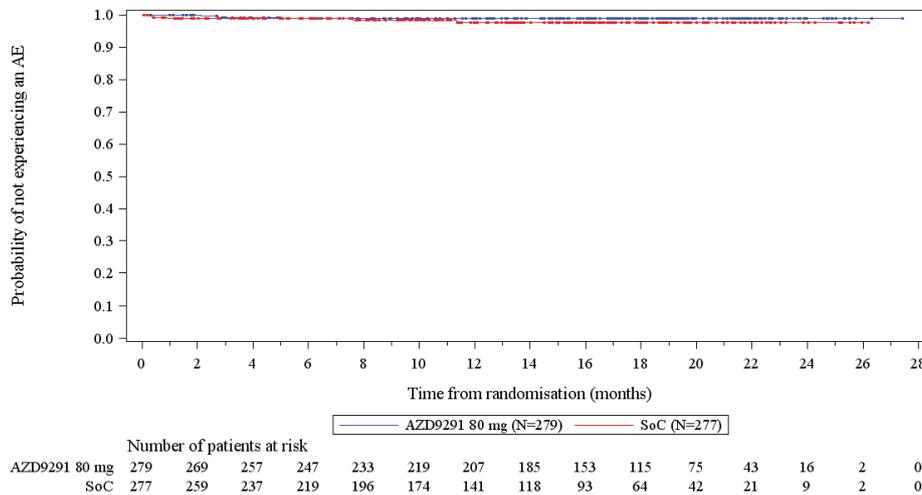


Abbildung 268: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Infections and infestations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

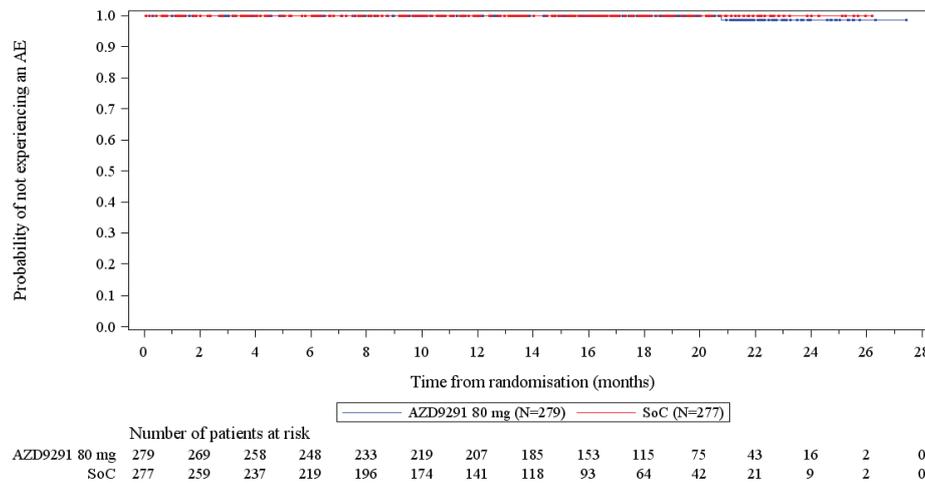


Abbildung 269: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Injury, poisoning and procedural complications

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations

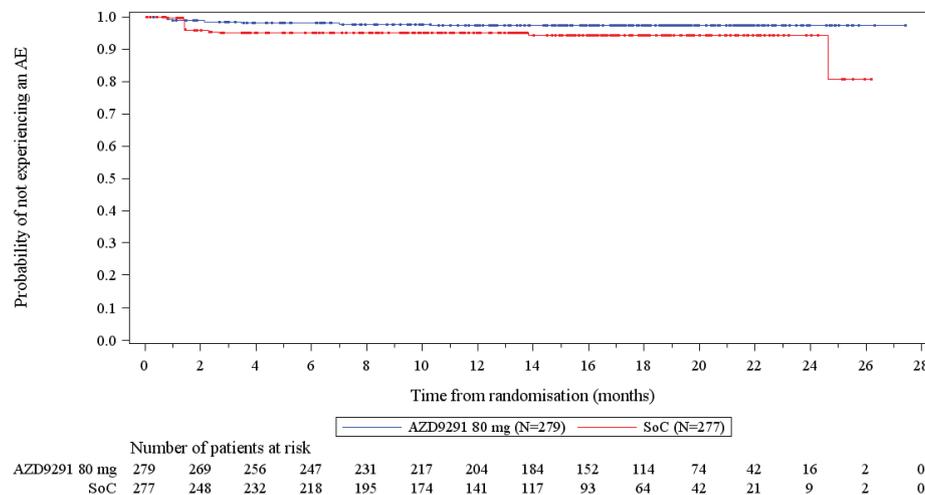


Abbildung 270: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

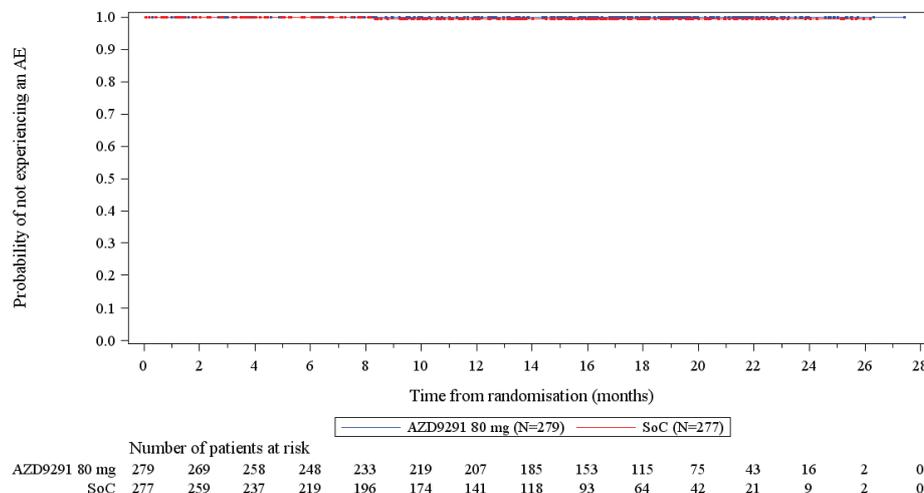


Abbildung 271: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Nervous system disorders

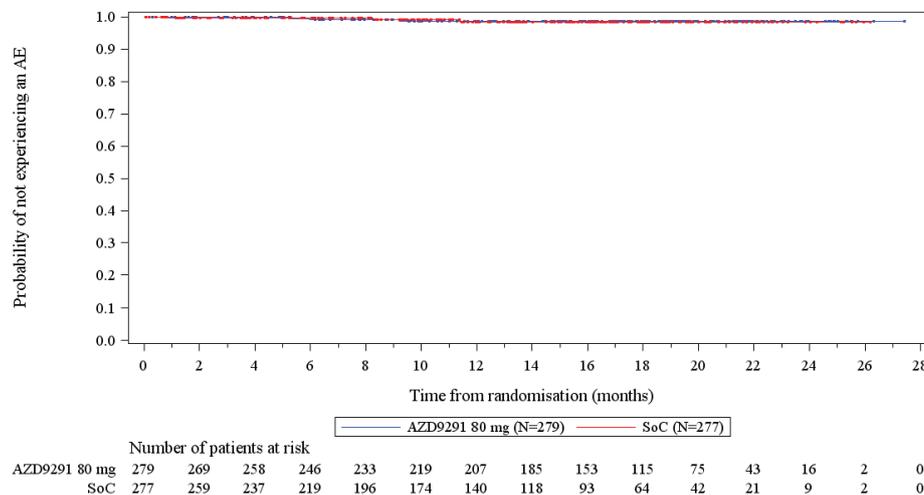


Abbildung 272: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Nervous system disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Psychiatric disorders

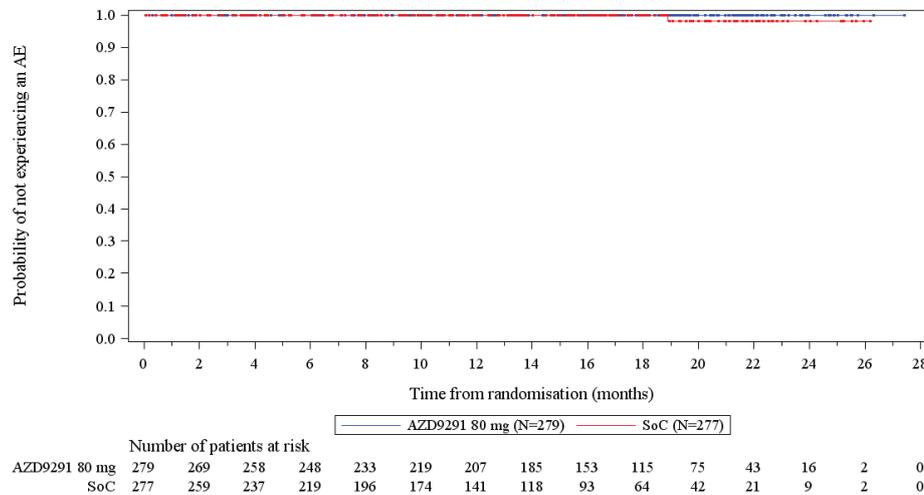


Abbildung 273: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Psychiatric disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

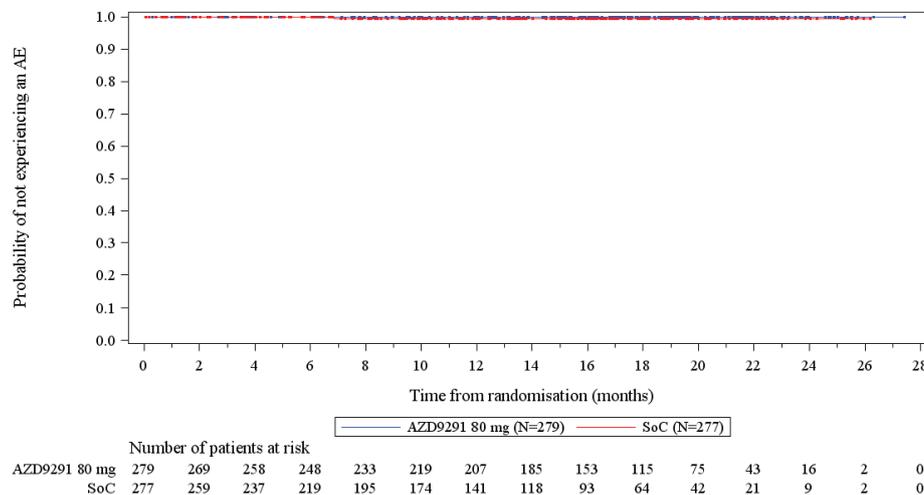


Abbildung 274: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Renal and urinary disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

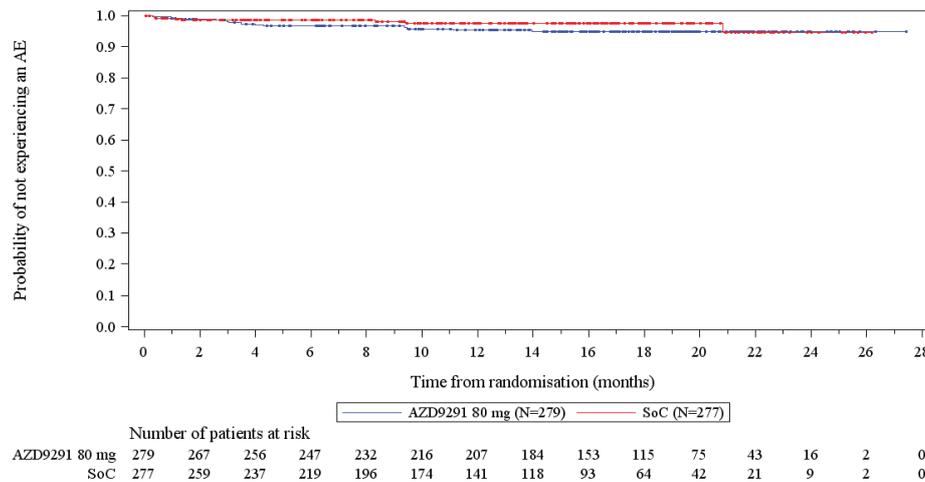


Abbildung 275: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

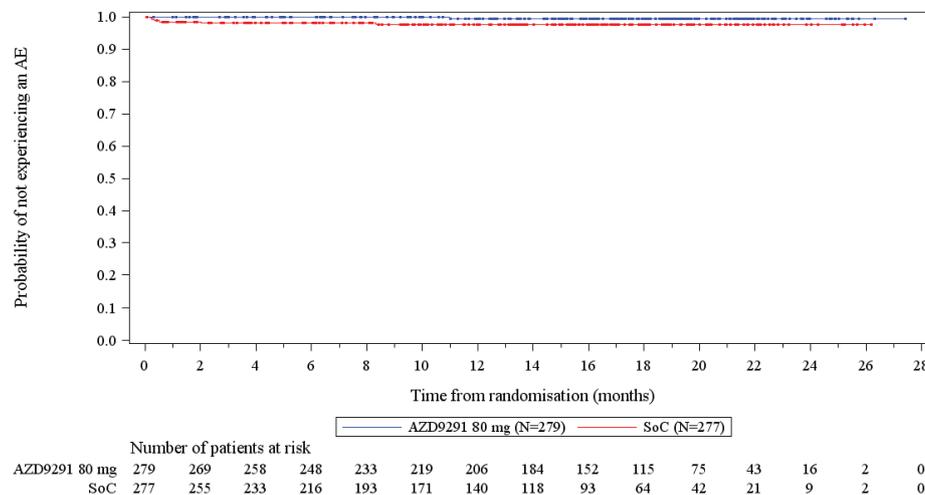


Abbildung 276: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44 AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Vascular disorders

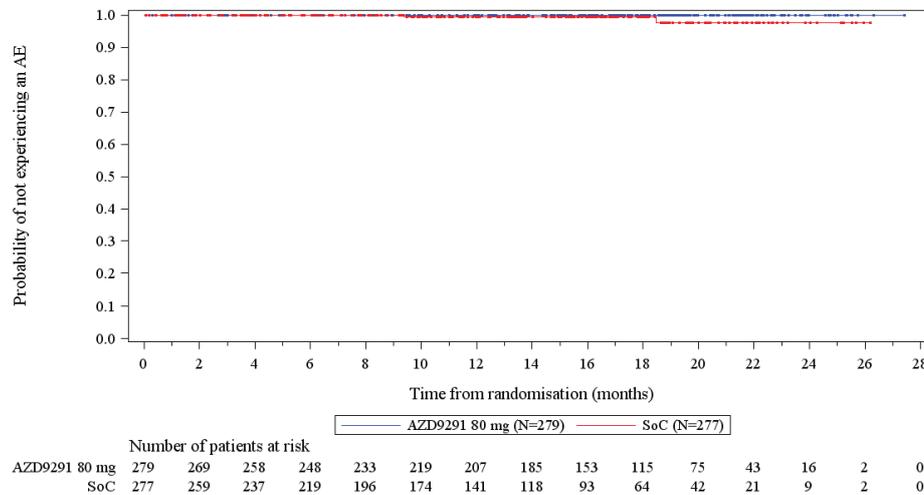


Abbildung 277: [Figure 11.2.44] AE leading to discontinuation by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Vascular disorders

**Therapieabbruch aufgrund von UE auf Ebene der PT (Häufigkeit ≥1%)**

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency >=1%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency >=1%. PT=Alanine aminotransferase increased

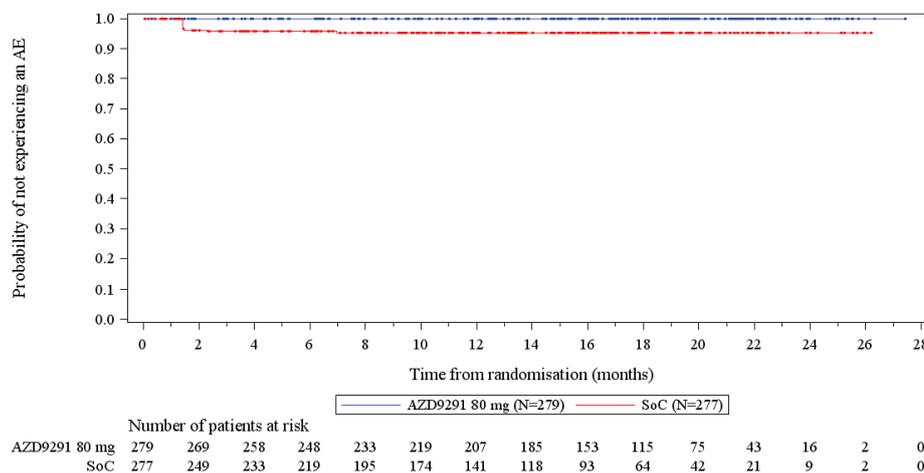


Abbildung 278: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency >=1%, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency >=1%. PT=Alanine aminotransferase

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Aspartate aminotransferase increased

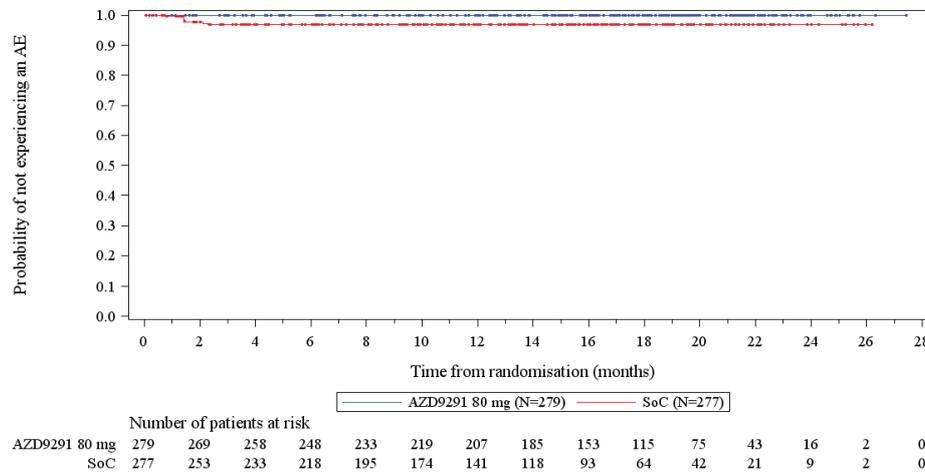


Abbildung 279: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Aspartate aminotransferase

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Diarrhoea

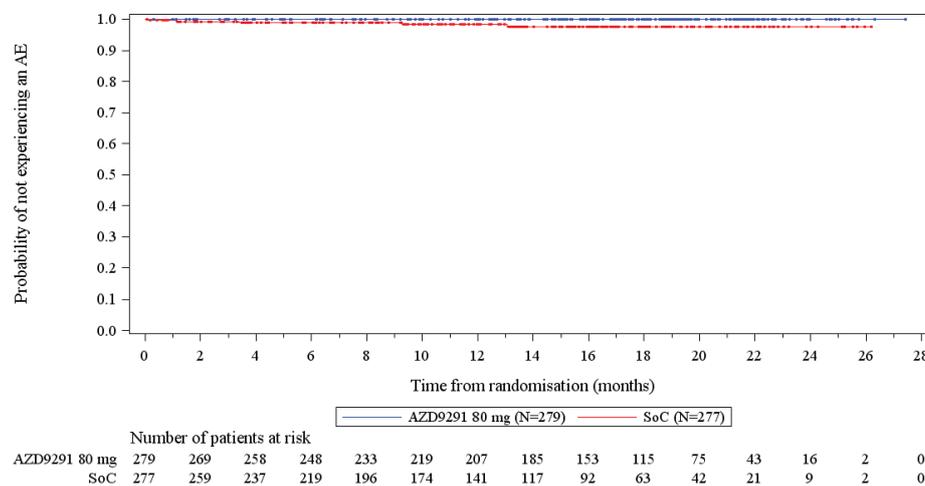


Abbildung 280: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Diarrhoea

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Drug-induced liver injury

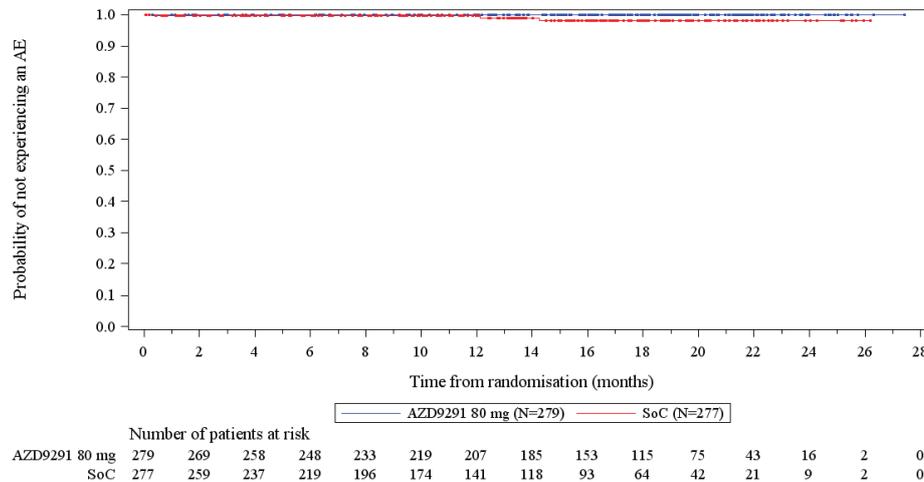


Abbildung 281: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Drug-induced liver injury

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged

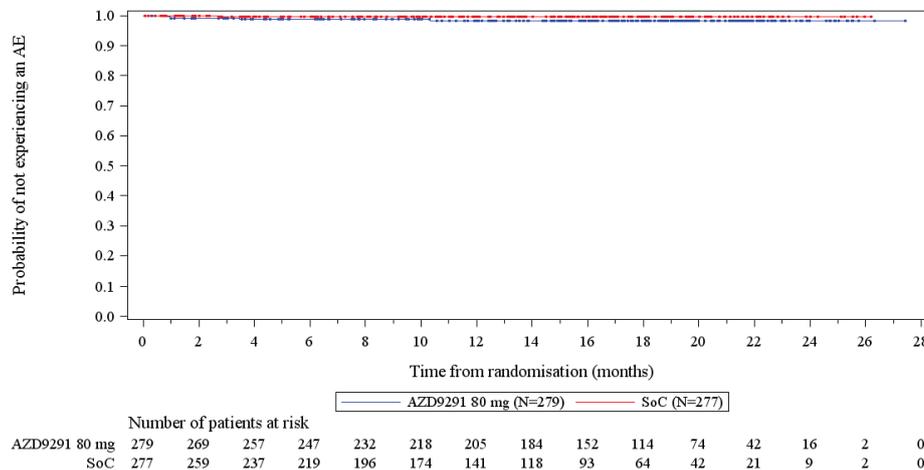


Abbildung 282: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Hepatic function abnormal

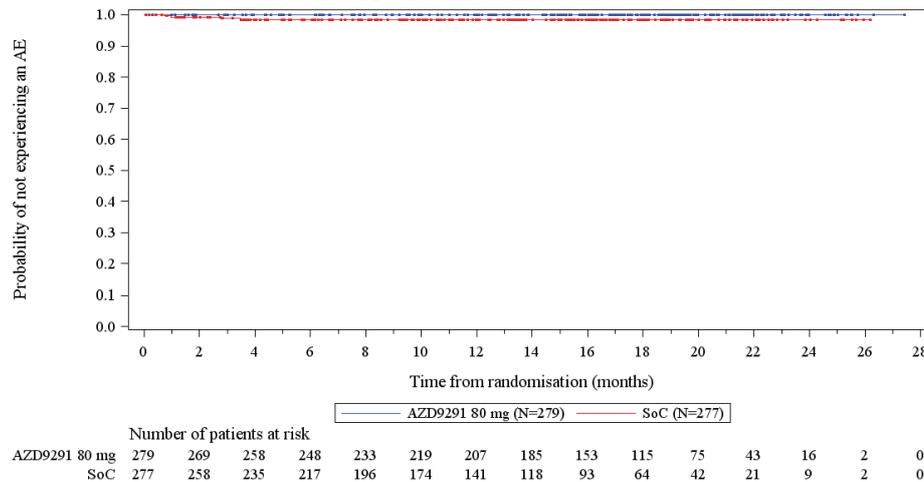


Abbildung 283: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Hepatic function abnormal

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease

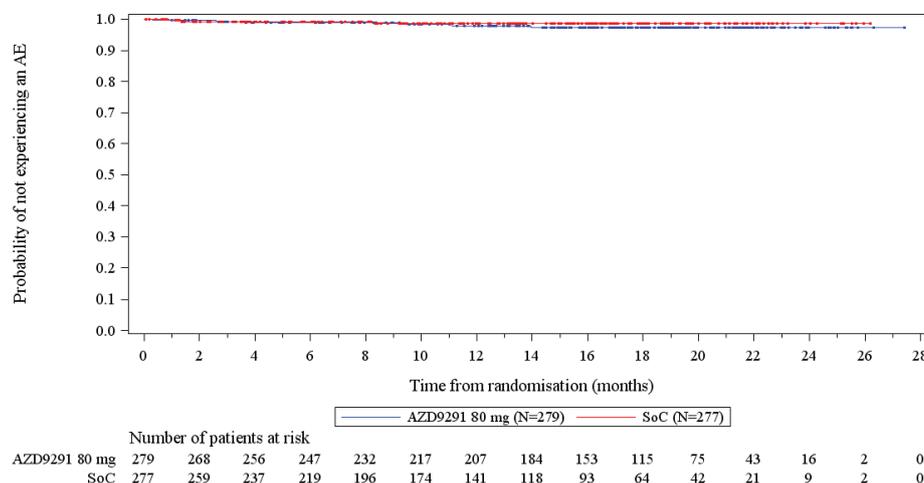


Abbildung 284: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Interstitial lung disease

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia

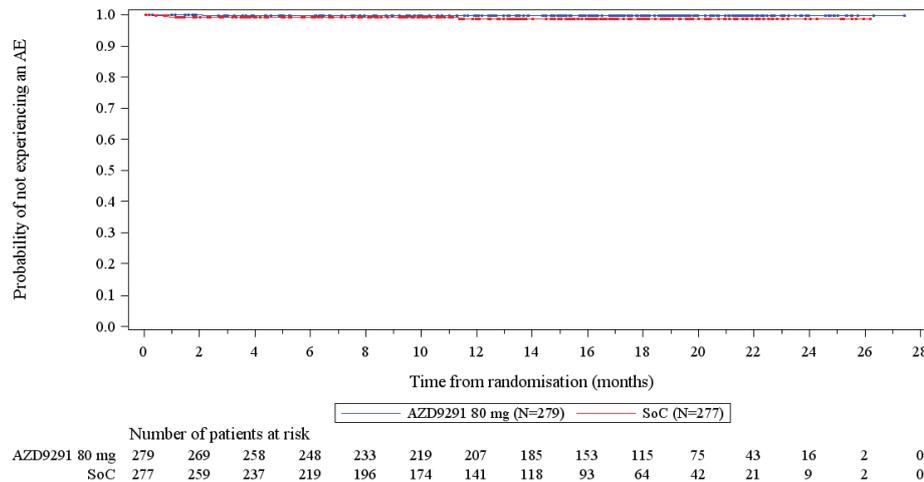


Abbildung 285: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pneumonia

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.51 AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pneumonitis

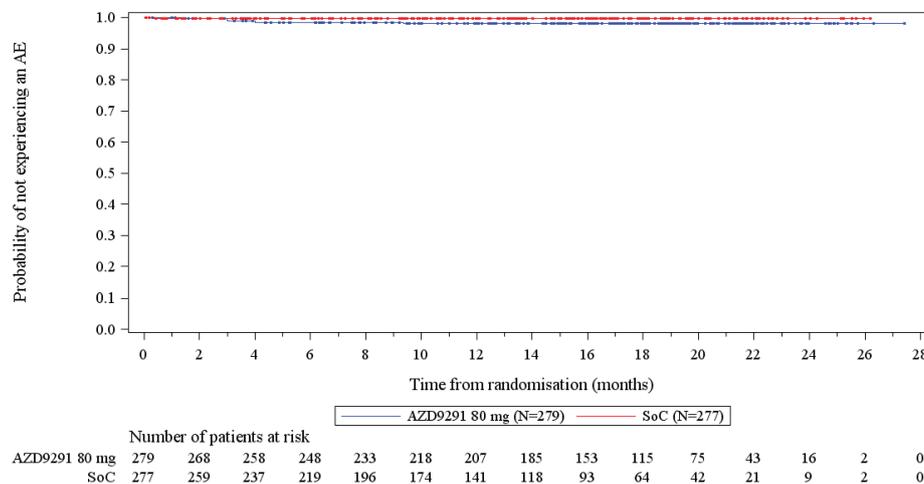


Abbildung 286: [Figure 11.2.51] AEs leading to discontinuation of treatment by preferred term with frequency  $\geq 1\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any AE leading to treatment discontinuation by PT with frequency  $\geq 1\%$ . PT=Pneumonitis

### Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq 3$

#### UE mit CTCAE Grad $\geq 3$ auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

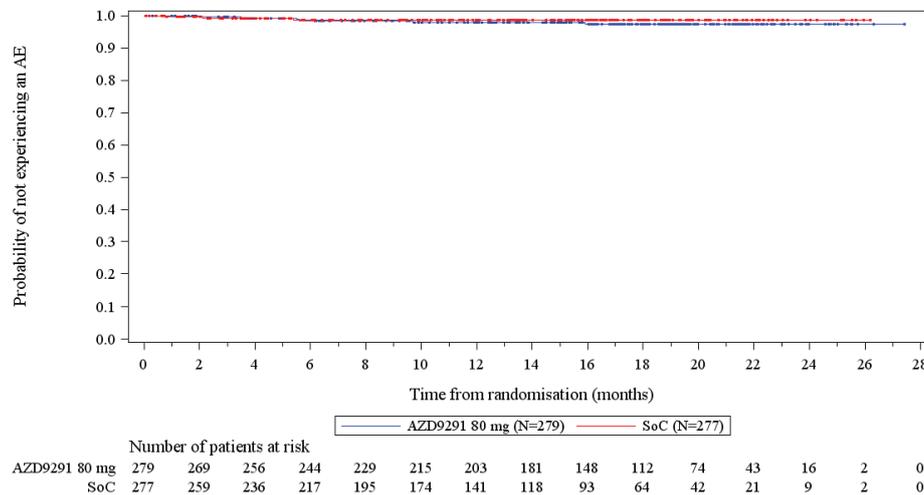


Abbildung 287: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Blood and lymphatic system disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Cardiac disorders

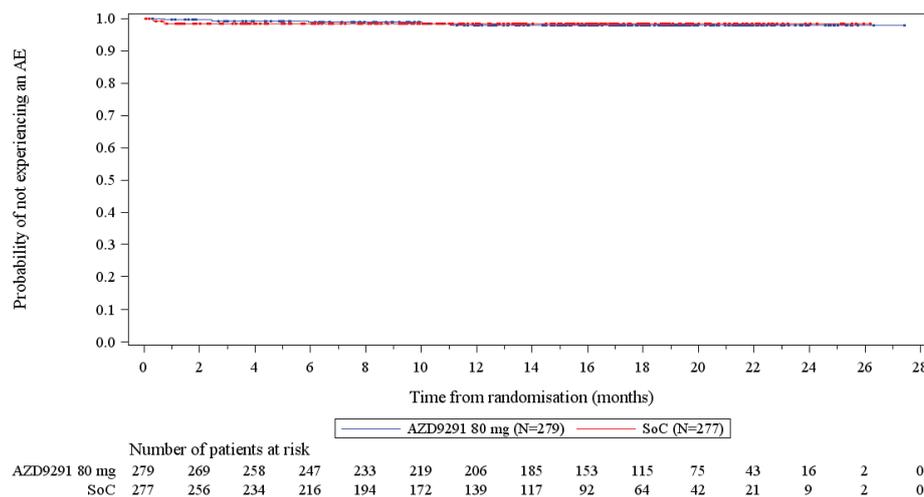


Abbildung 288: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Cardiac disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Ear and labyrinth disorders

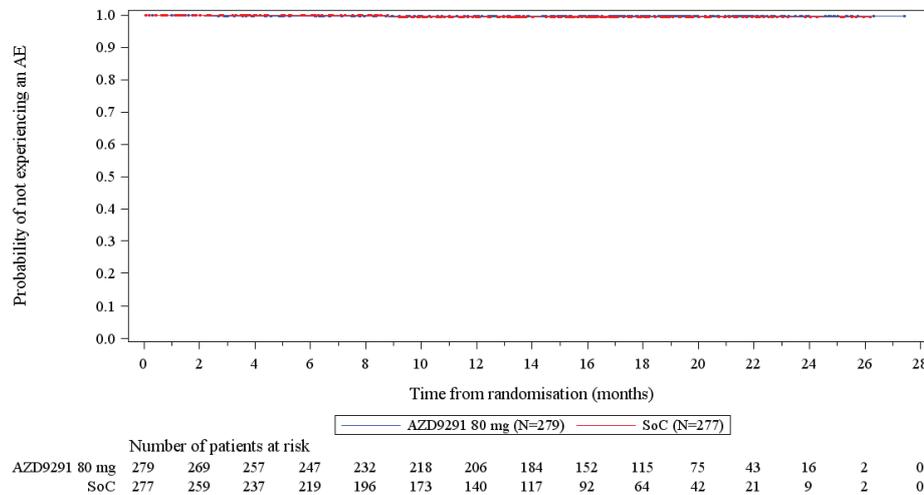


Abbildung 289: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Ear and labyrinth disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Endocrine disorders

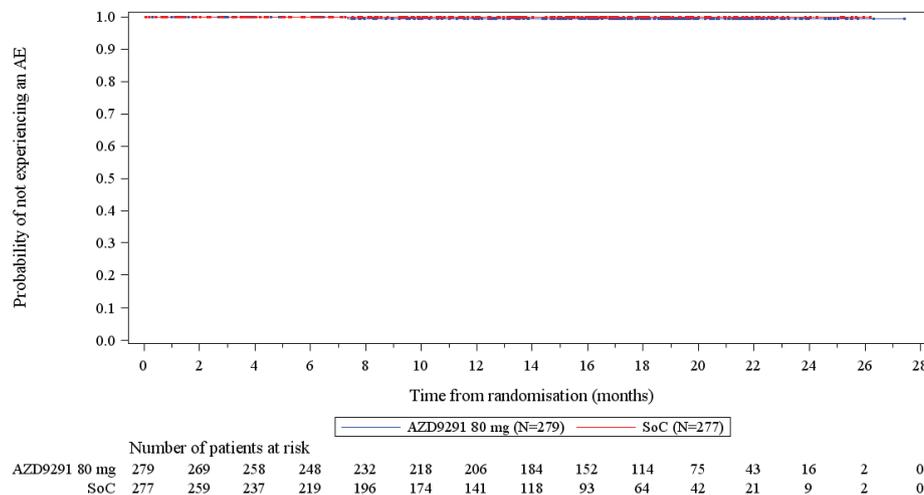


Abbildung 290: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Endocrine disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Eye disorders

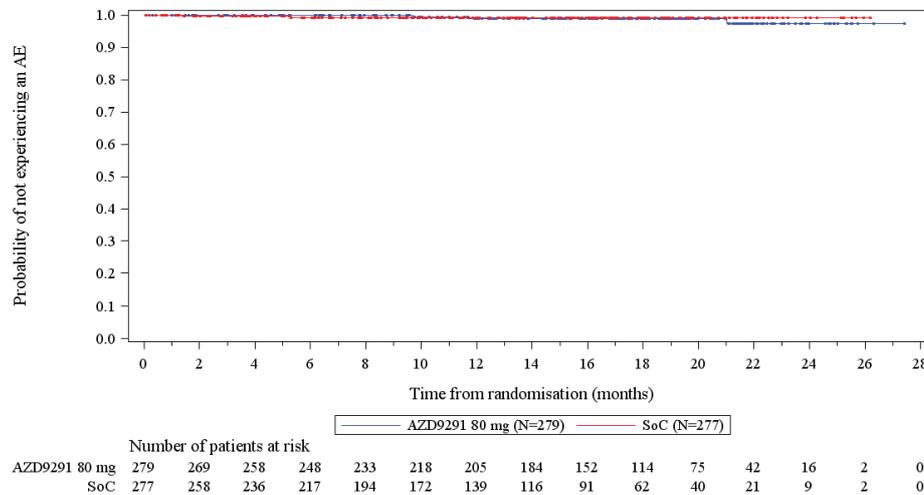


Abbildung 291: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Eye disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

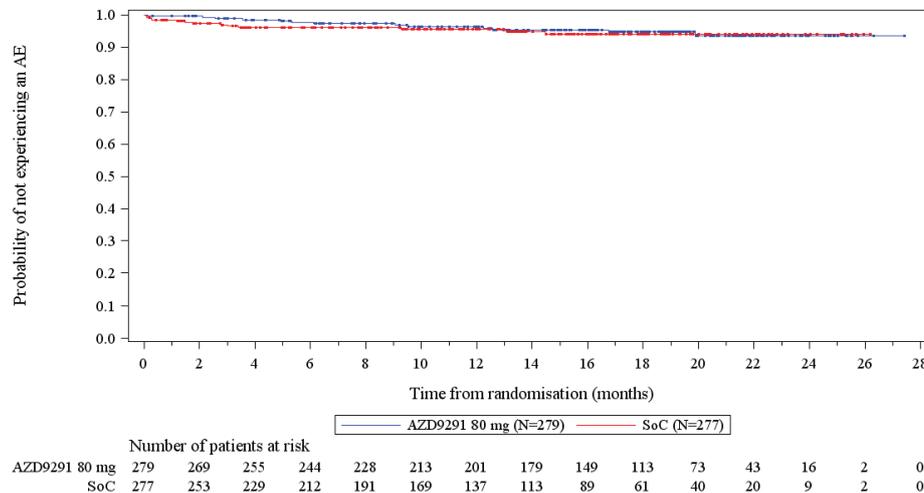


Abbildung 292: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Gastrointestinal disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

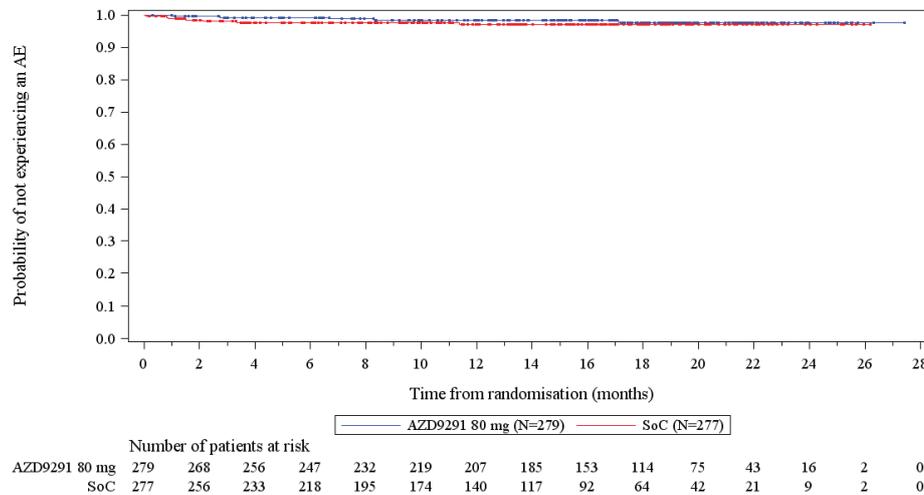


Abbildung 293: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

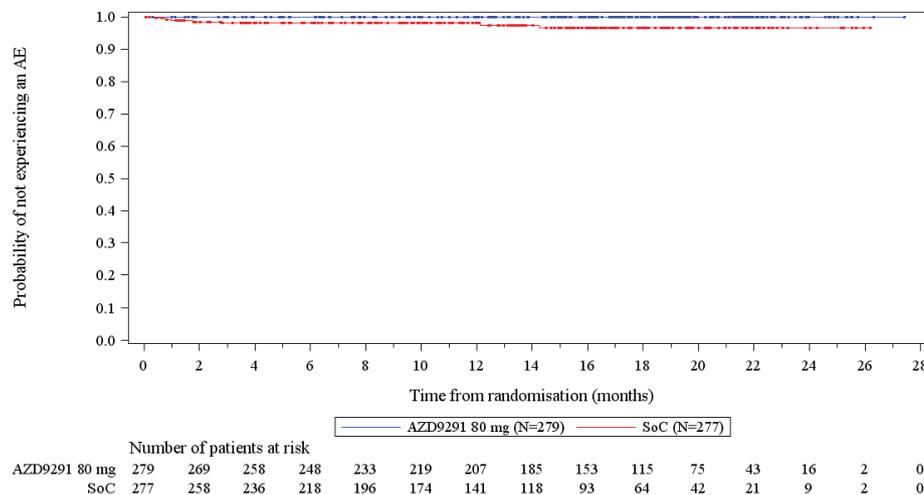


Abbildung 294: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Hepatobiliary disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Infections and infestations

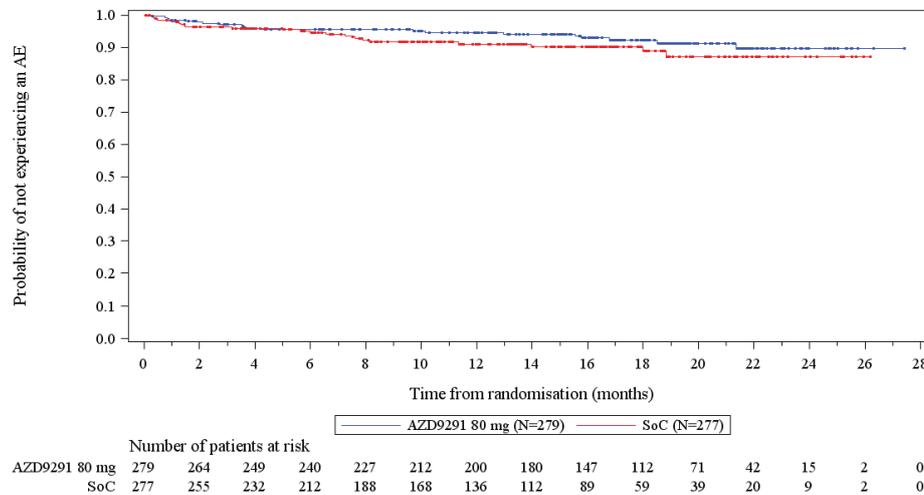


Abbildung 295: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Infections and infestations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Injury, poisoning and procedural complications

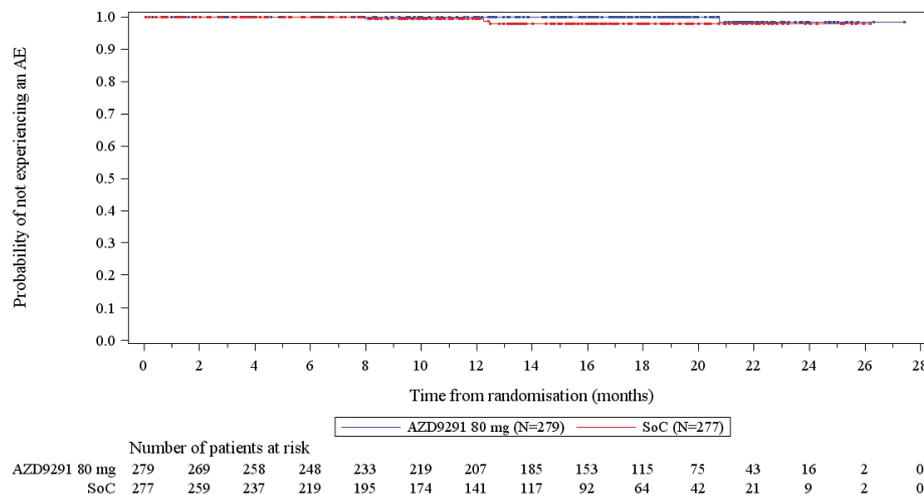


Abbildung 296: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Injury, poisoning and procedural complications

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Investigations

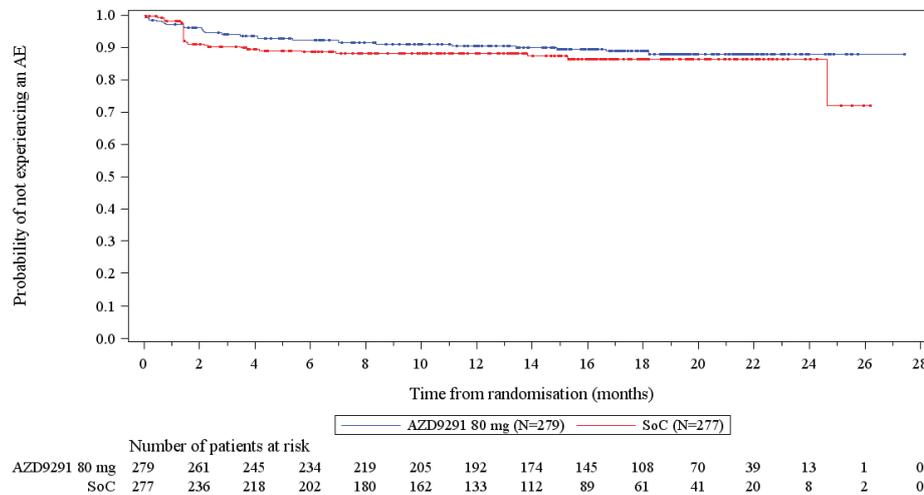


Abbildung 297: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Investigations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Metabolism and nutrition disorders

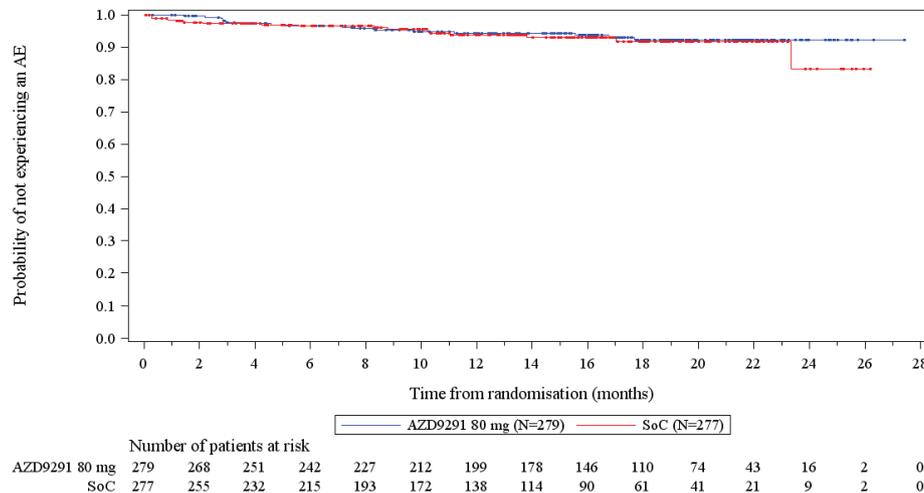


Abbildung 298: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Metabolism and nutrition disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

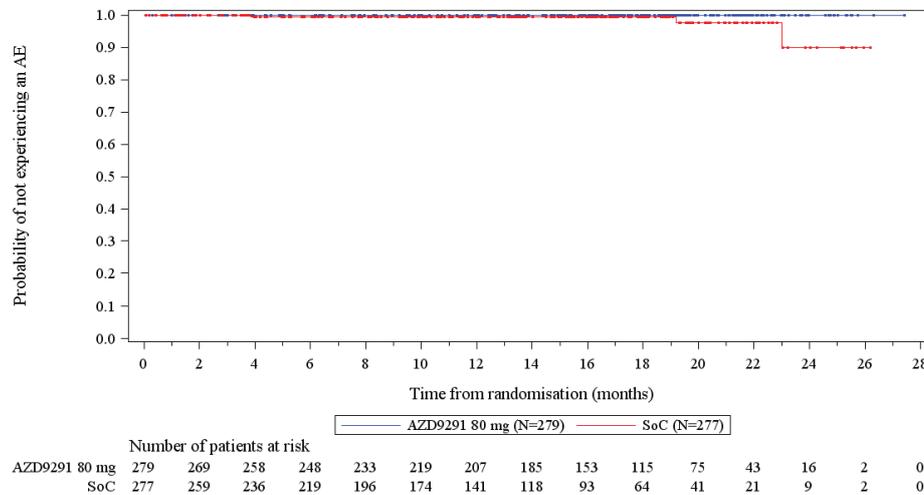


Abbildung 299: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

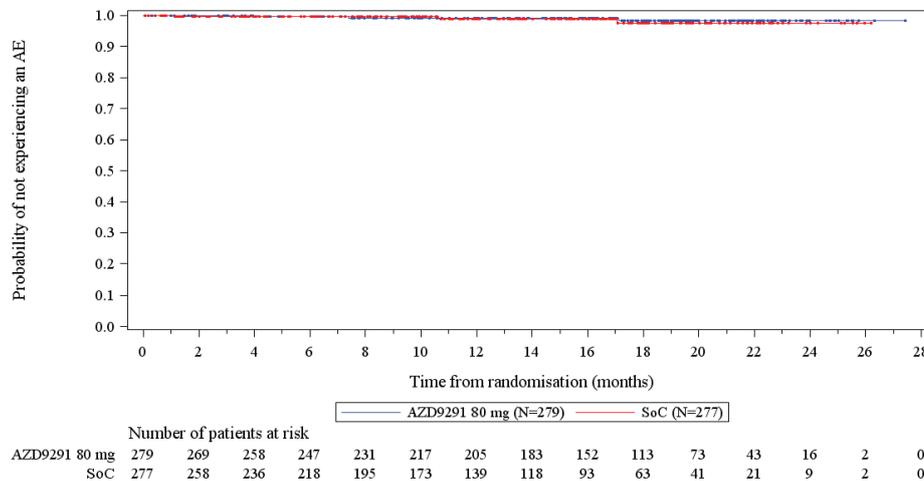


Abbildung 300: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Nervous system disorders

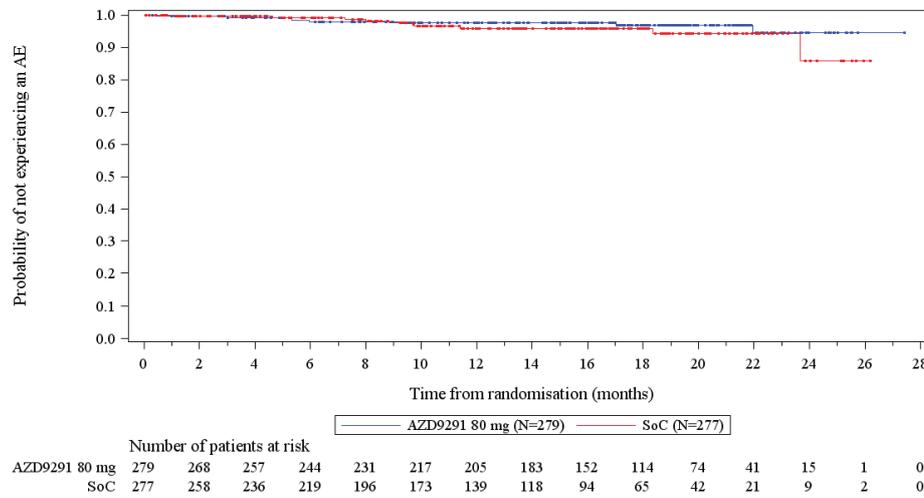


Abbildung 301: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Nervous system disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Psychiatric disorders

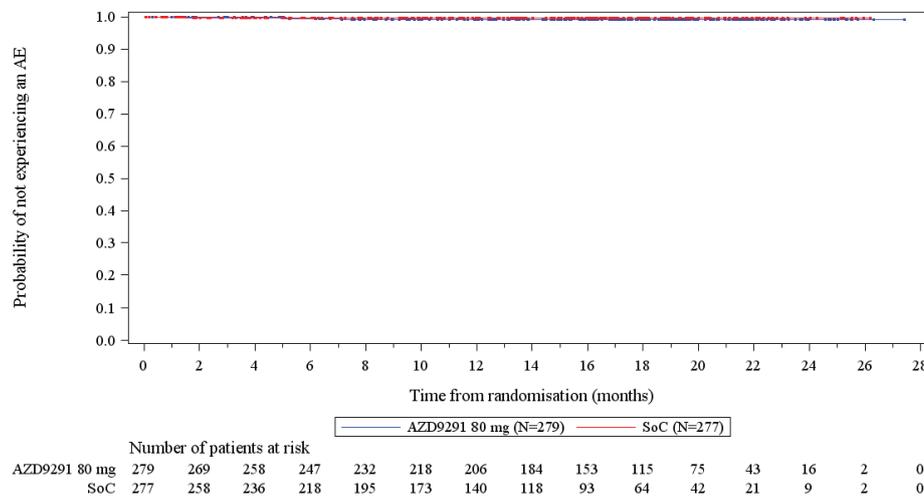


Abbildung 302: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Psychiatric disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Renal and urinary disorders

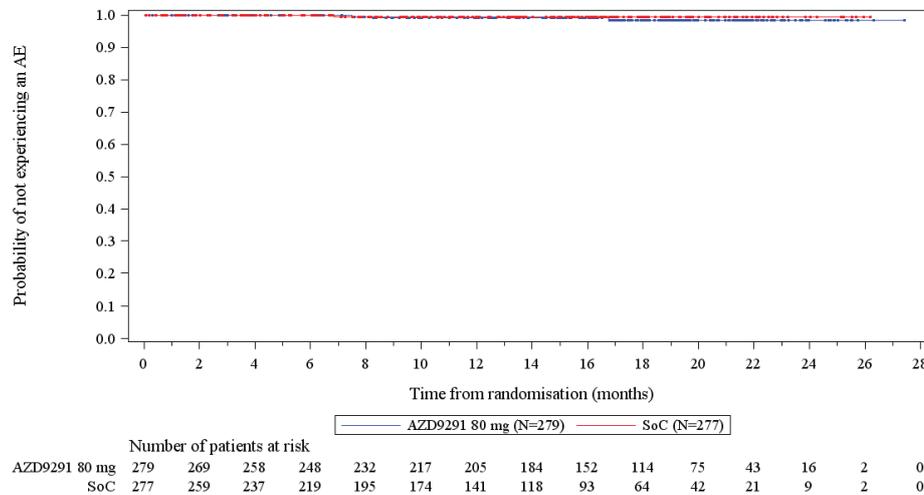


Abbildung 303: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Renal and urinary disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Reproductive system and breast disorders

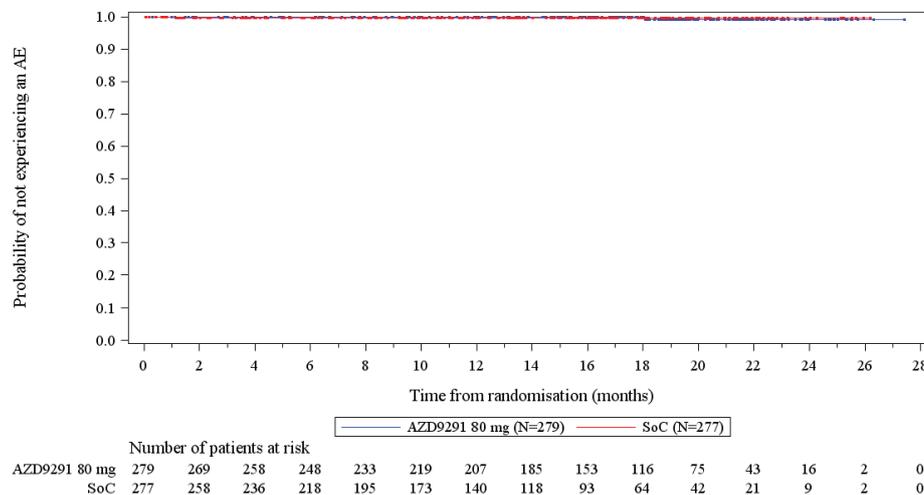


Abbildung 304: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SoC. SoC=Reproductive system and breast disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

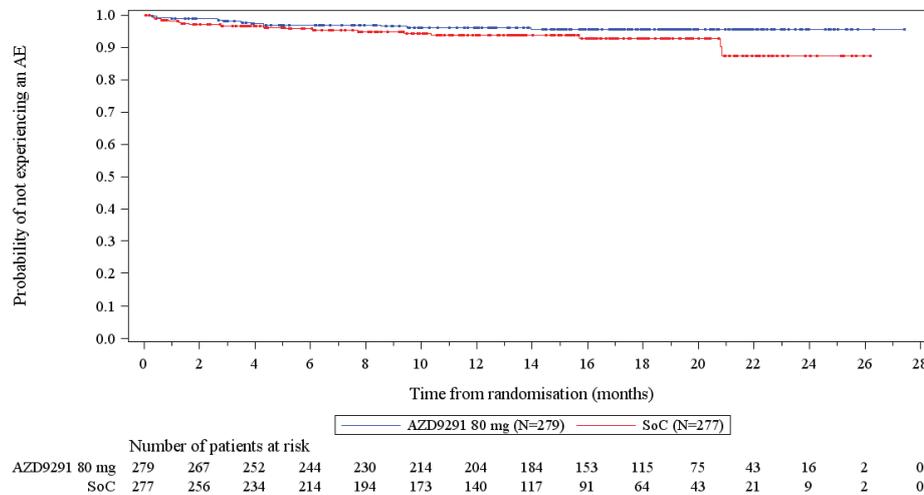


Abbildung 305: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

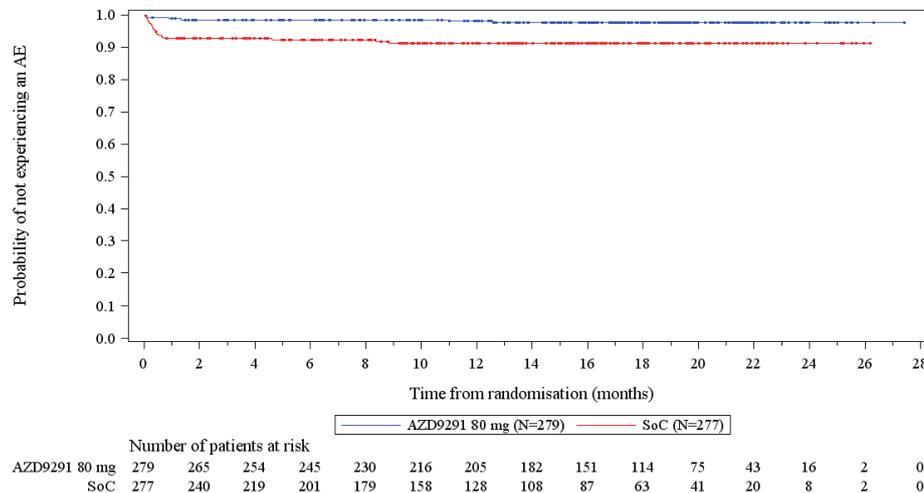


Abbildung 306: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Vascular disorders

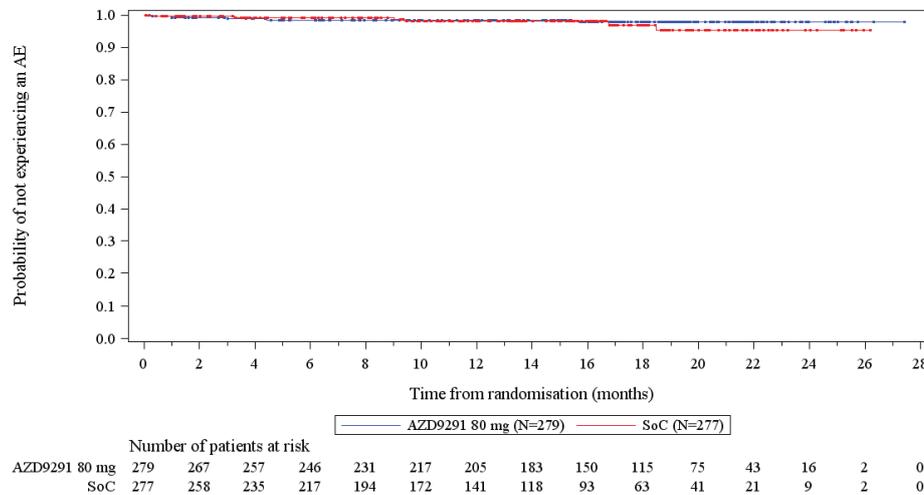


Abbildung 307: [Figure 11.2.45] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Vascular disorders

**UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$  auf Ebene der PT (Häufigkeit  $\geq 5\%$ )**

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.46 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  and frequency  $\geq 5\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of any PT with CTCAE grade  $\geq 3$  and frequency  $\geq 5\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased

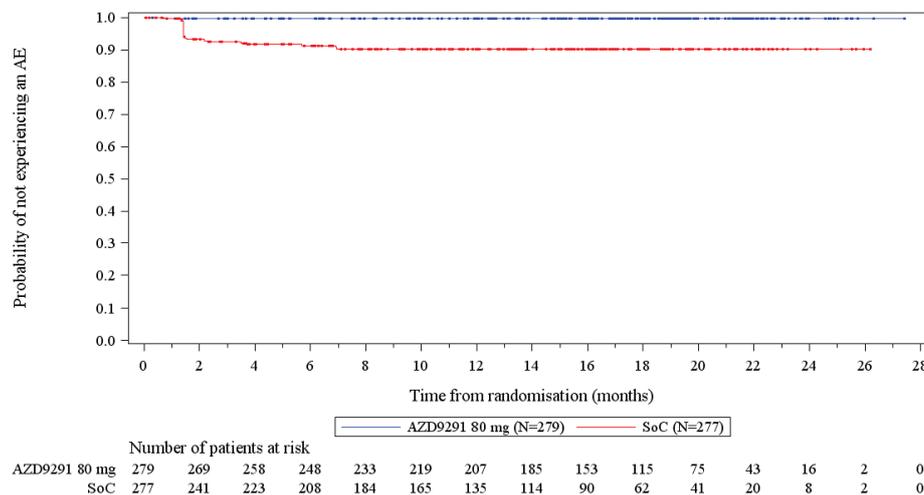


Abbildung 308: [Figure 11.2.46] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  and frequency  $\geq 5\%$ , Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of any PT with CTCAE grade  $\geq 3$  and frequency  $\geq 5\%$ . PT=Alanine aminotransferase increased

### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

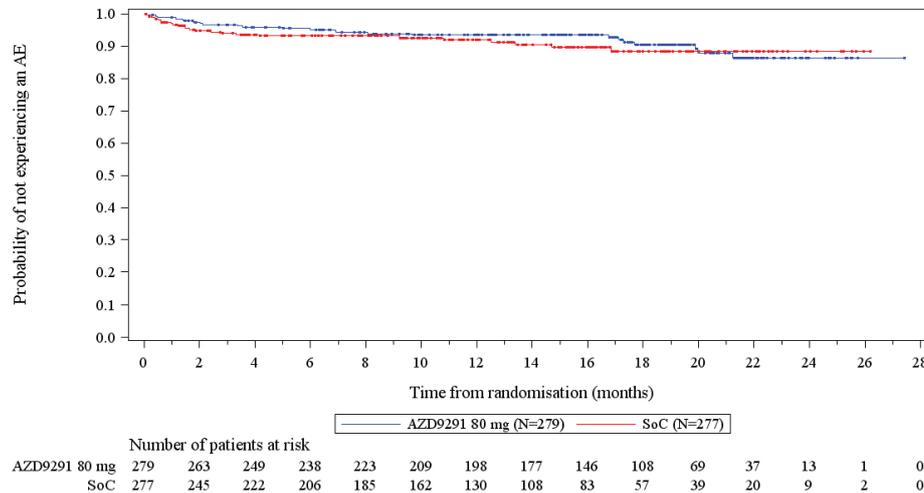


Abbildung 309: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Anorexia

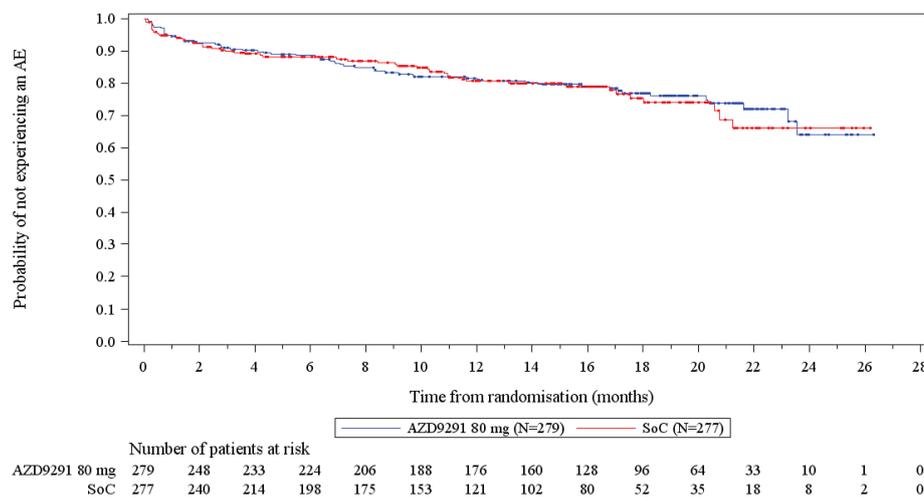


Abbildung 310: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Anorexia

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Asthenia

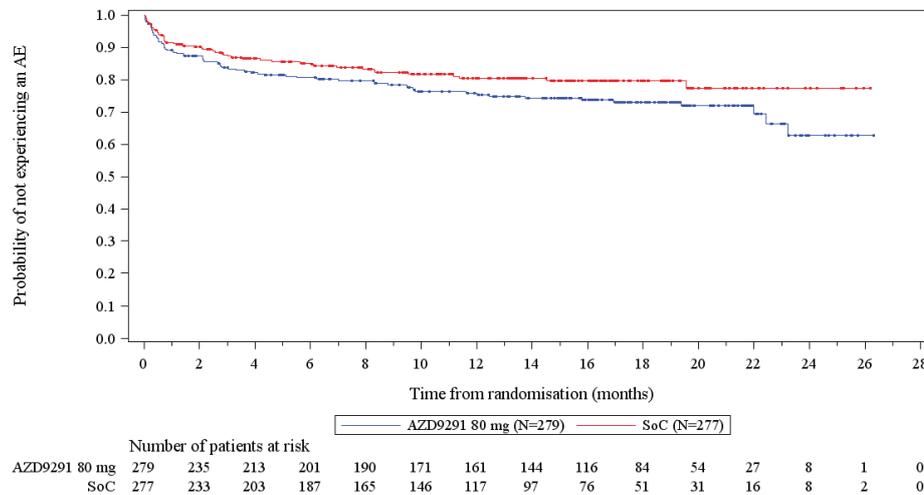


Abbildung 311: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Asthenia

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT)

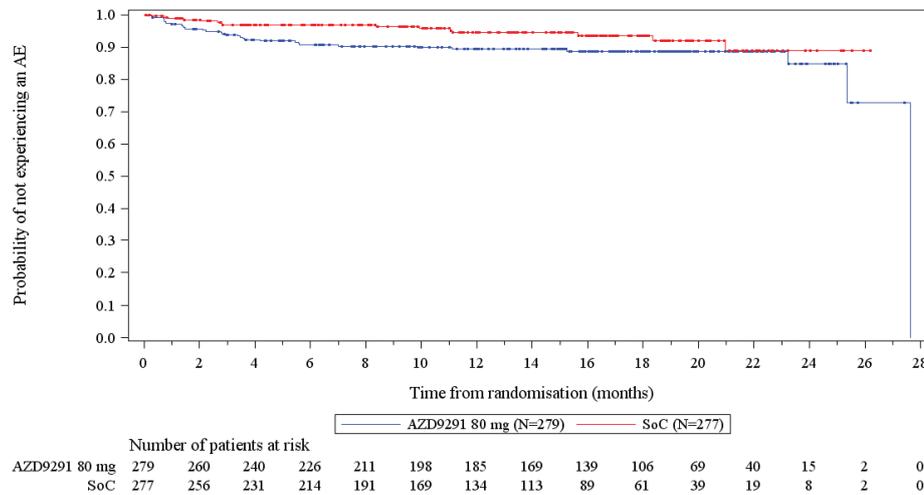


Abbildung 312: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT)

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (cardiac failure)

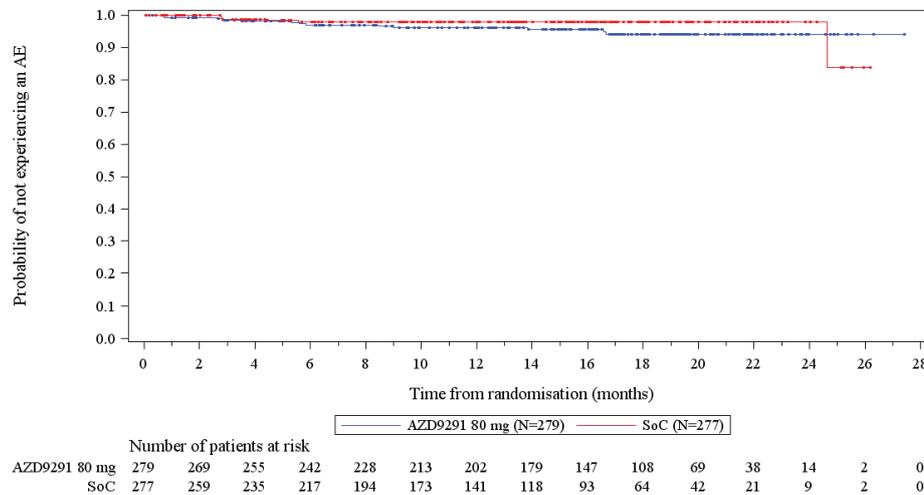


Abbildung 313: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (cardiac failure)

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Diarrhoea

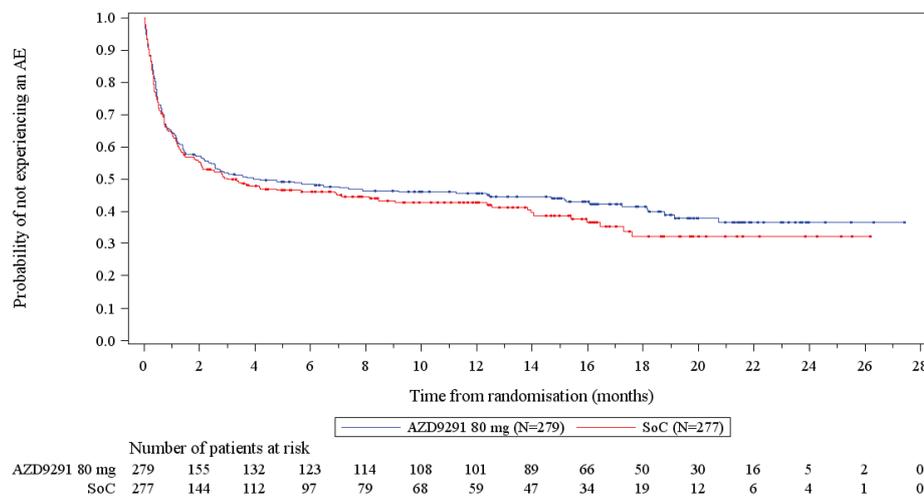


Abbildung 314: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Diarrhoea

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Dry Mouth

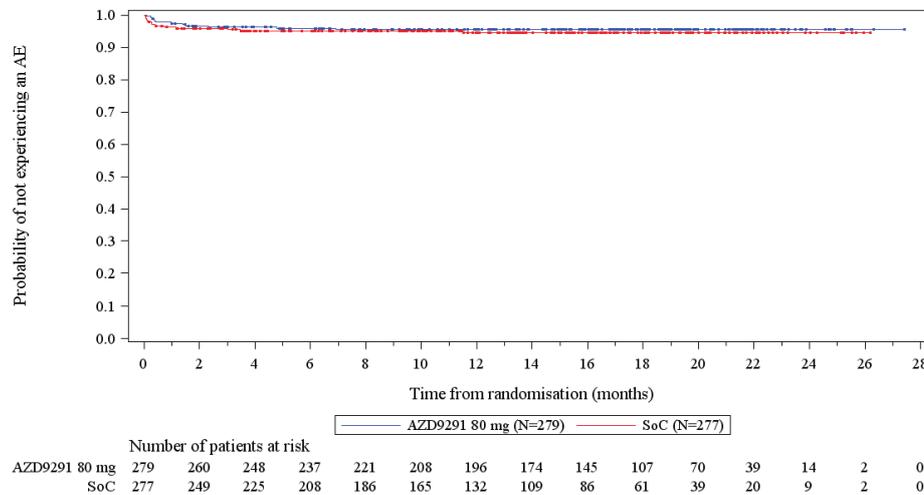


Abbildung 315: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Dry Mouth

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Haemorrhages

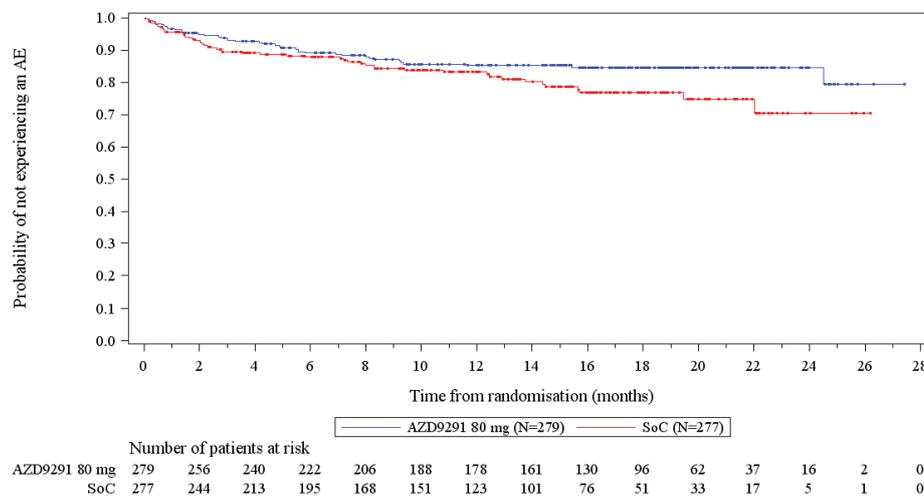


Abbildung 316: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Haemorrhages

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Hepatic

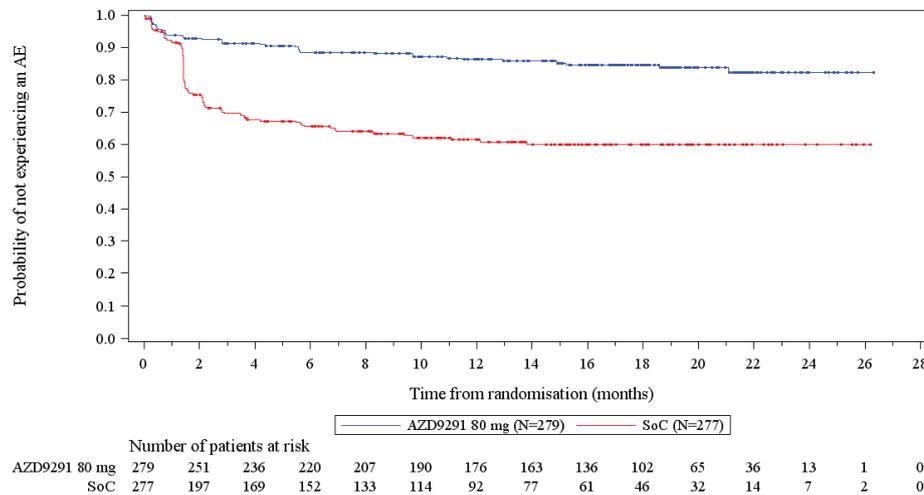


Abbildung 317: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Hepatic

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=ILD and pneumonitis

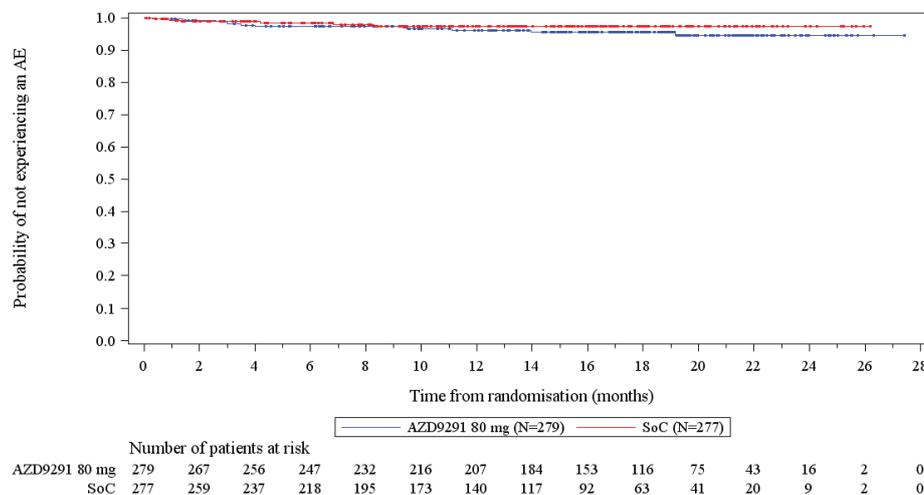


Abbildung 318: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=ILD and pneumonitis

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

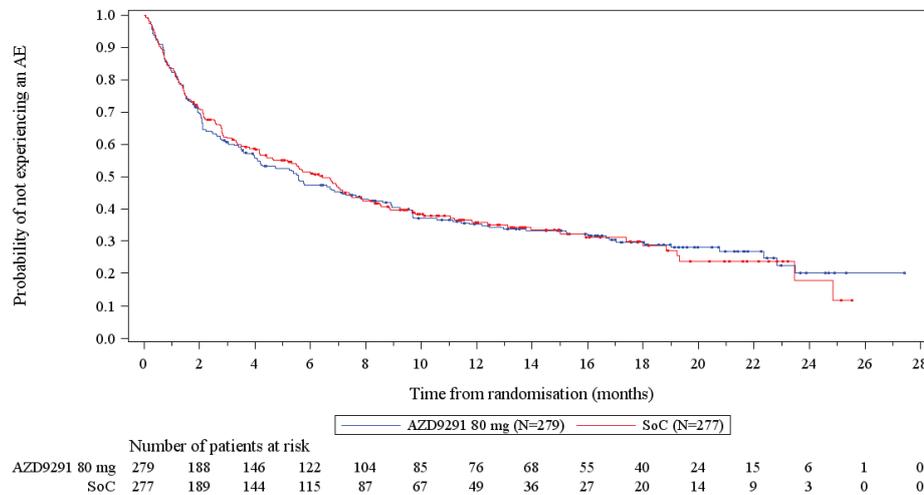


Abbildung 319: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Nail Effects

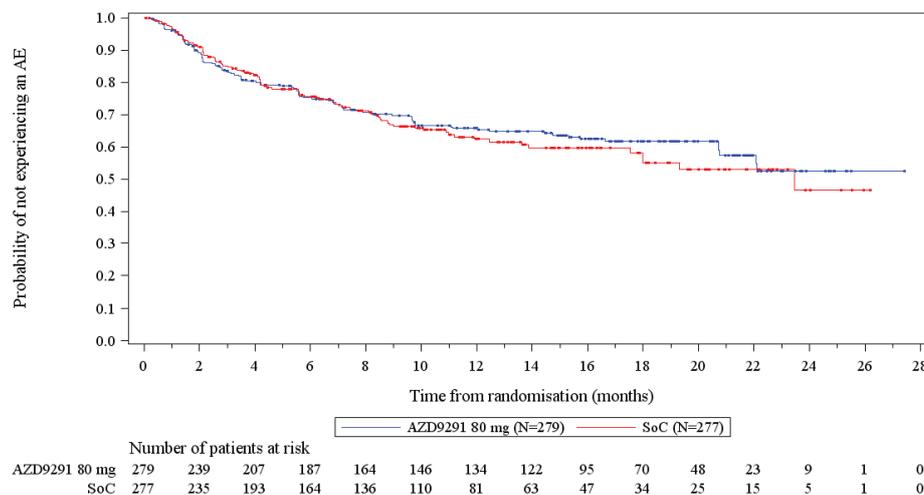


Abbildung 320: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Nail Effects

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Nausea

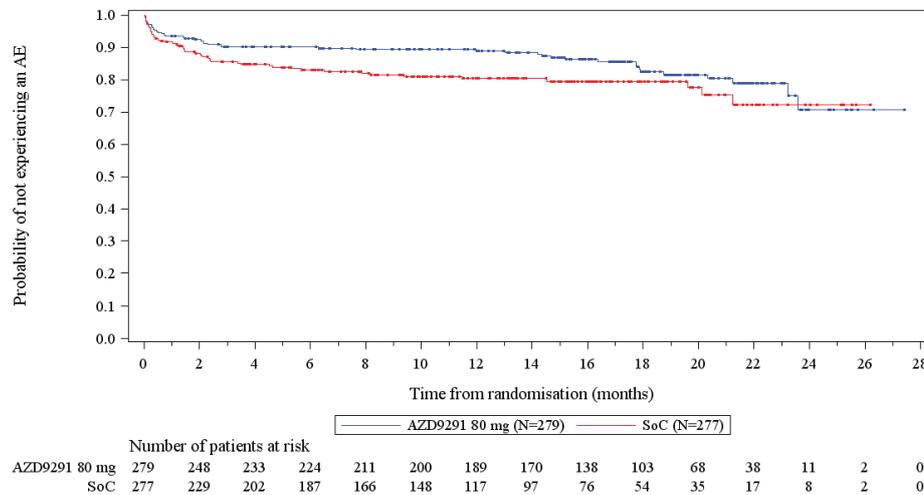


Abbildung 321: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Nausea

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Ocular effects

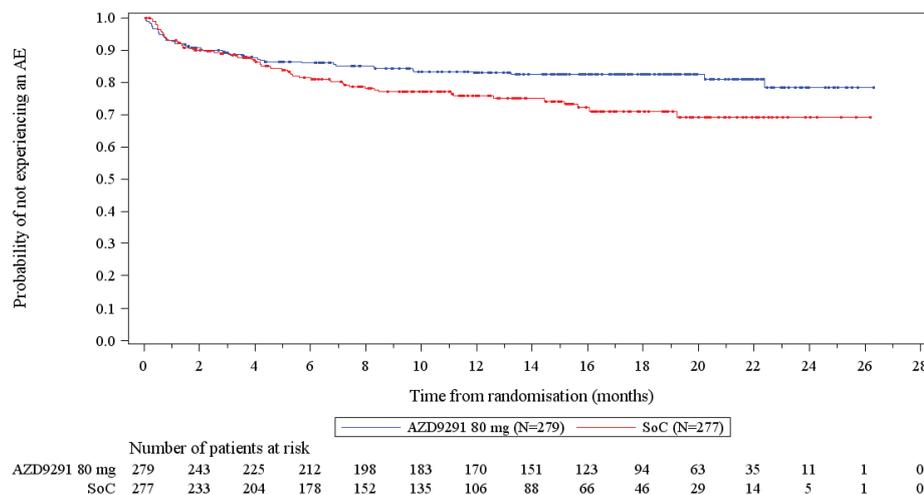


Abbildung 322: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Ocular effects

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Renal

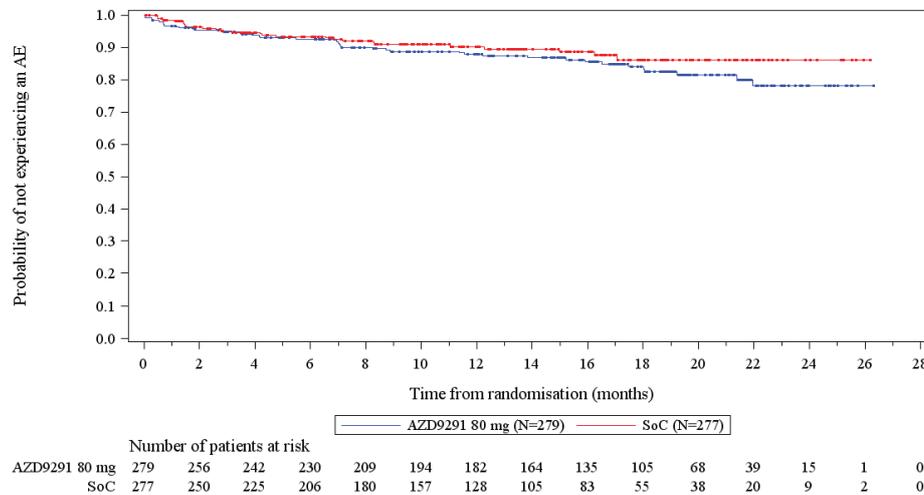


Abbildung 323: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Renal

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Skin Effects

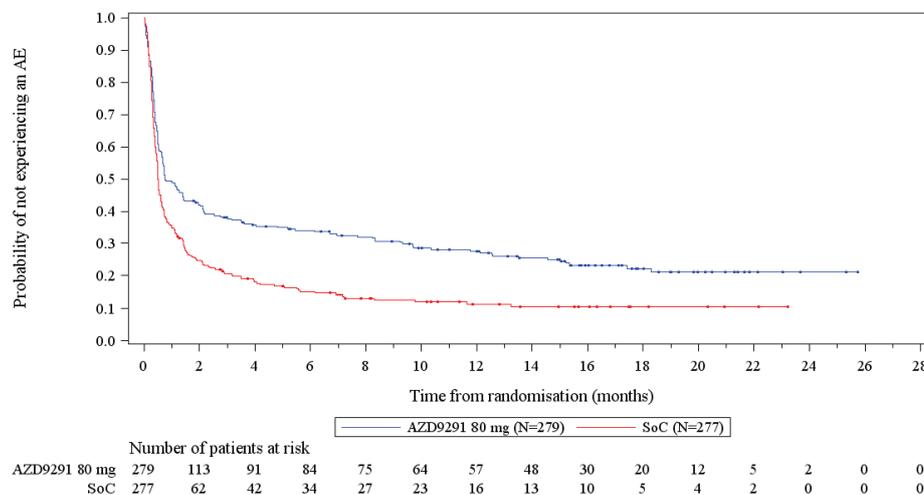


Abbildung 324: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Skin Effects

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Skin and subcutaneous tissue disorders

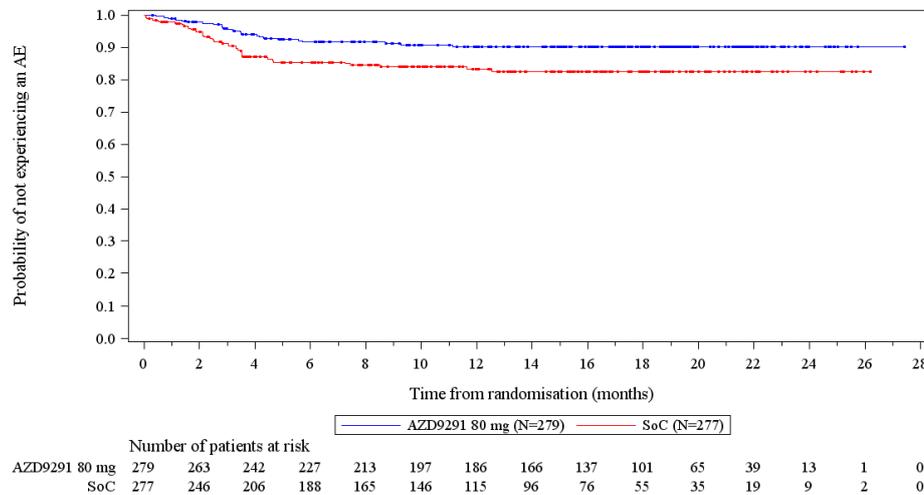


Abbildung 325: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Upper GI tract inflammatory events

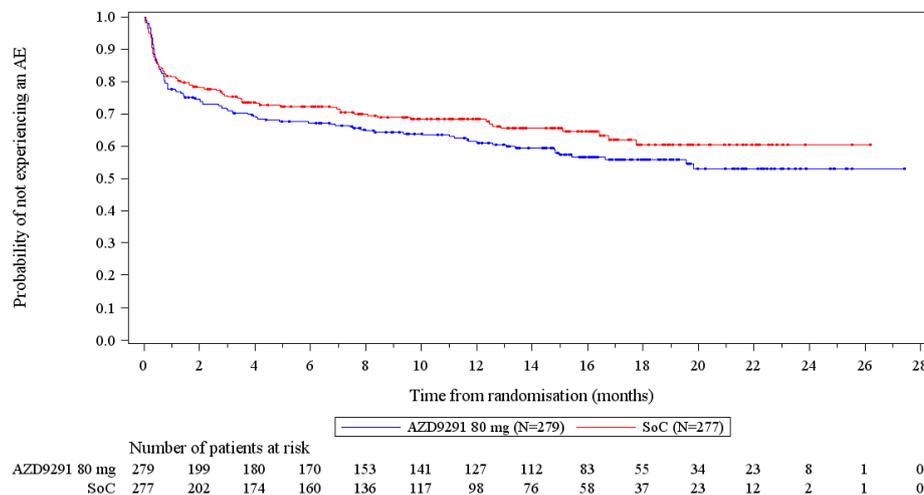


Abbildung 326: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Upper GI tract inflammatory events

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set)

Time to first occurrence of AESI=Vomiting

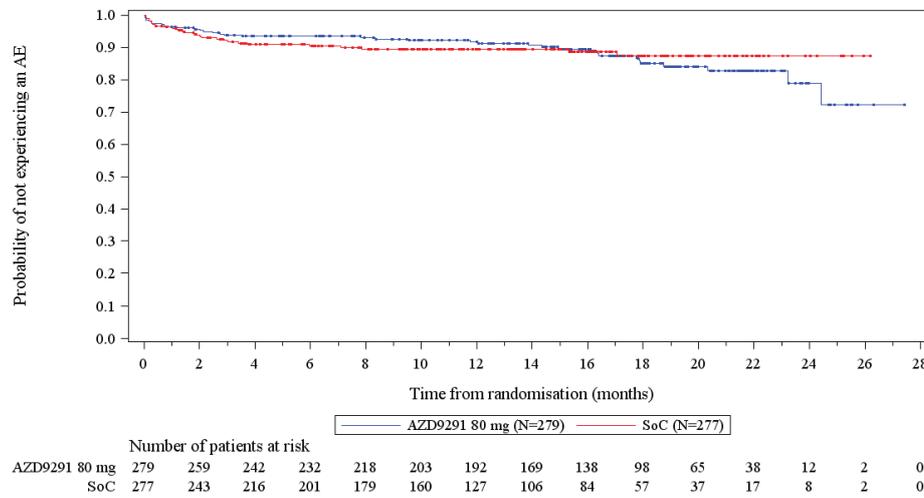


Abbildung 327: [Figure 11.2.48] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot (Safety analysis set) - Time to first occurrence of AESI=Vomiting

## Subgruppenanalysen

### Subgruppenmerkmal Geschlecht

#### Sicherheit

#### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

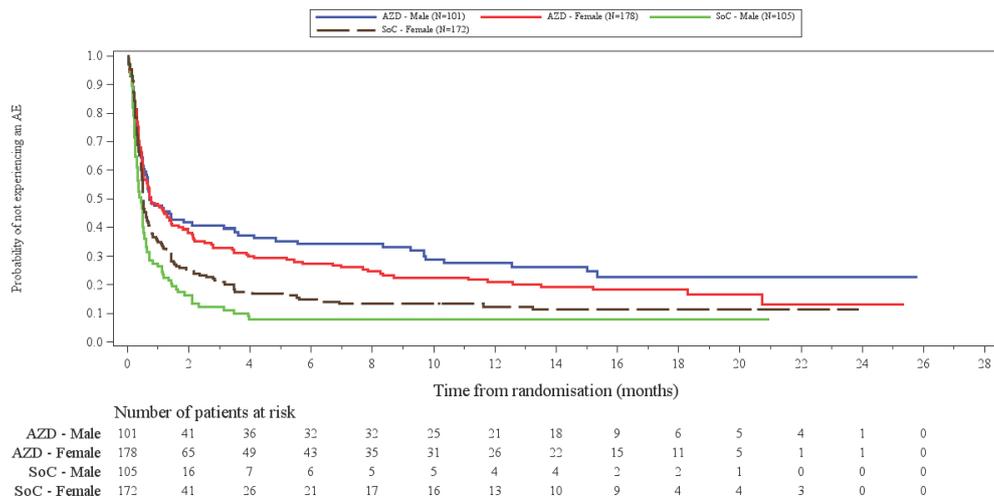


Abbildung 328: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Skin and subcutaneous tissue disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

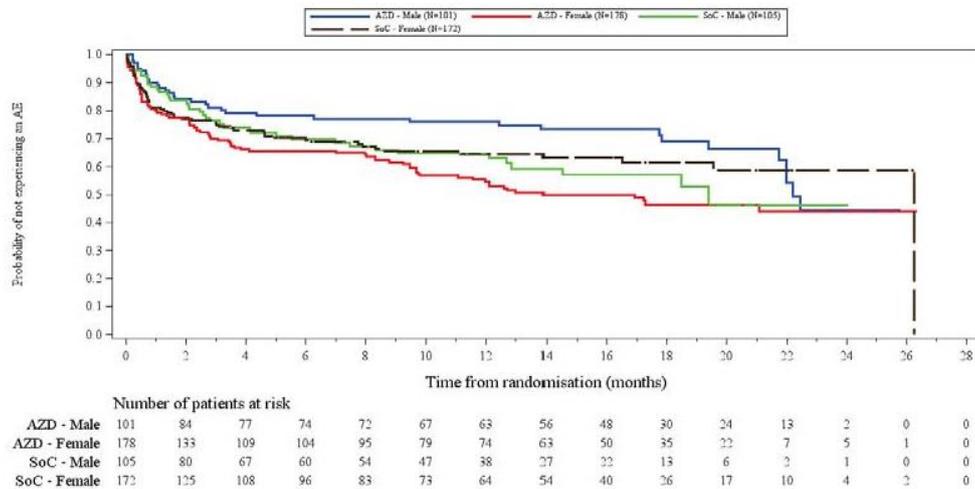


Abbildung 329: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=General disorders and administration site conditions

### UE auf Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 10\%$ )

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged

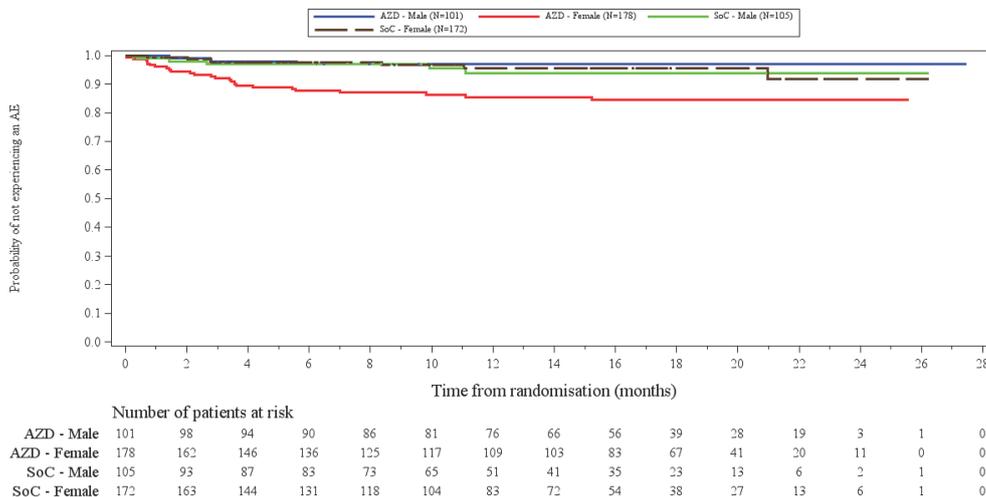


Abbildung 330: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Electrocardiogram QT prolonged

### Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad $\geq 3$

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.24.1 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

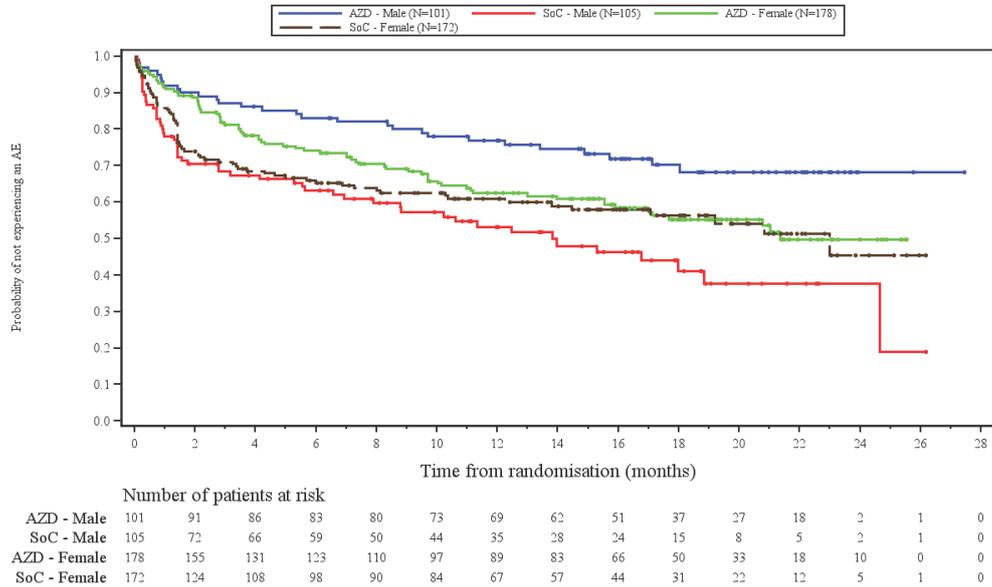


Abbildung 331: [Figure 11.2.24.1] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender

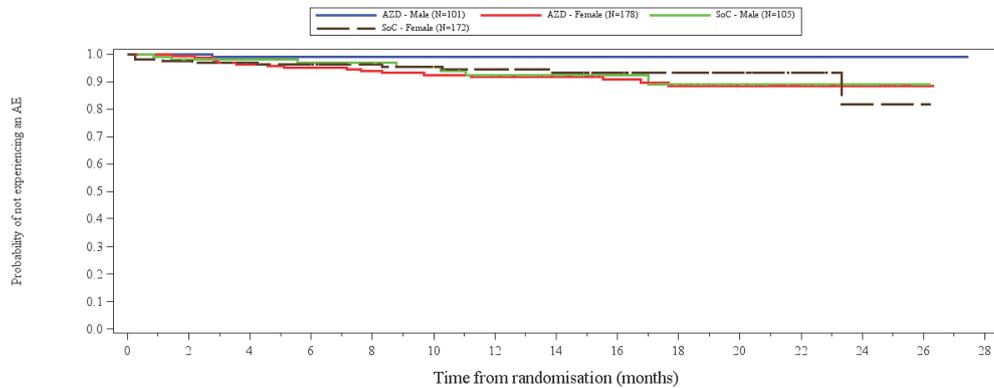
### UE CTCAE Grad $\geq 3$ auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45.1 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders



	Number of patients at risk														
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
AZD - Male	101	99	95	93	89	84	79	69	57	40	29	19	3	1	0
AZD - Female	178	169	156	149	138	128	120	109	89	70	45	24	13	1	0
SoC - Male	105	94	88	83	73	65	51	41	34	21	13	7	3	1	0
SoC - Female	172	161	144	132	120	107	87	73	56	40	28	14	6	1	0

Abbildung 332: [Figure 11.2.45.1] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Metabolism and nutrition disorders

**UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene**

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Gender

Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT)

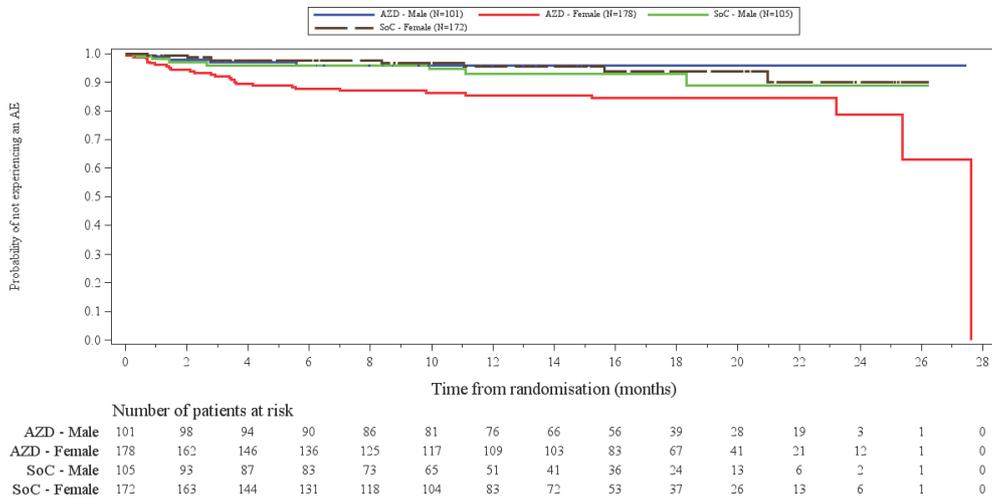


Abbildung 333: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Gender - Time to first occurrence of AESI=Cardiac effects (QT)

## Subgruppenmerkmal Alter beim Screening

### Sicherheit

### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Age at screening

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

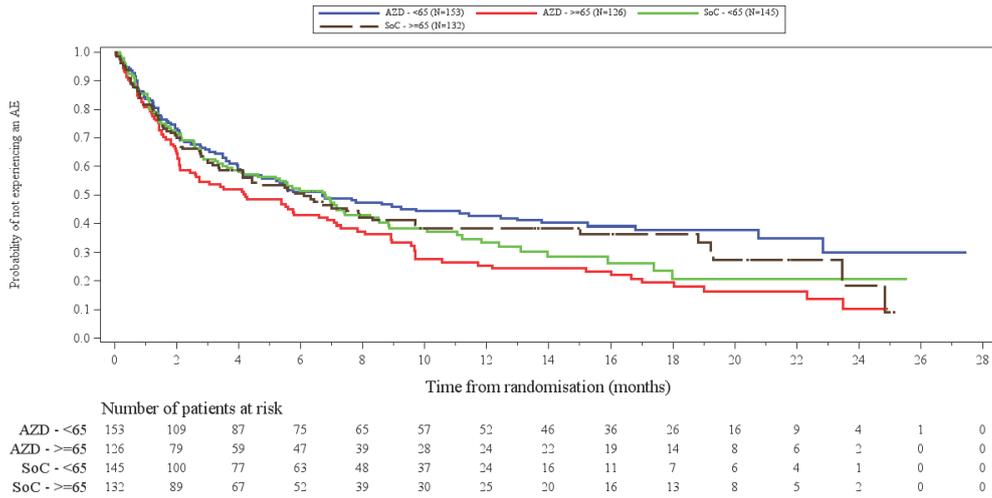


Abbildung 334: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

**UE auf Ebene der PT (Häufigkeit  $\geq 10\%$ )**

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Age at screening

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pruritus

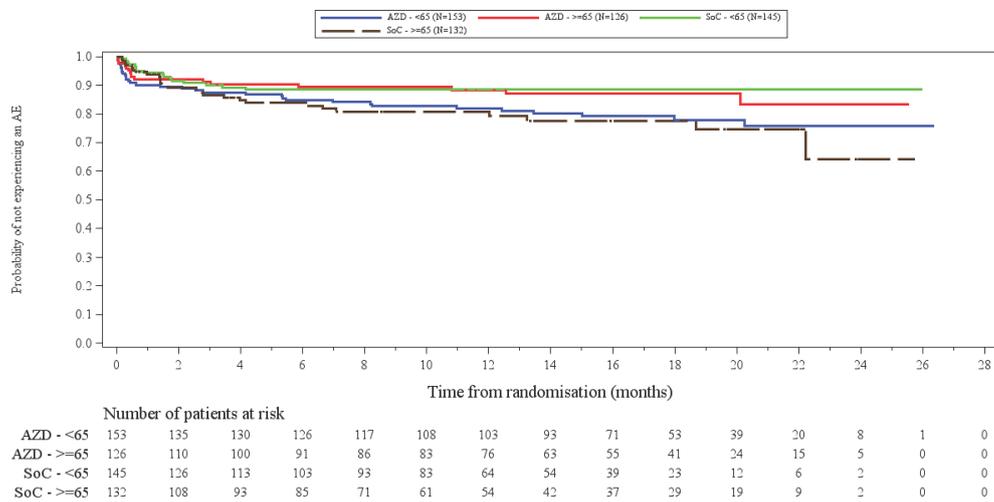


Abbildung 335: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pruritus

### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Age at screening

Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

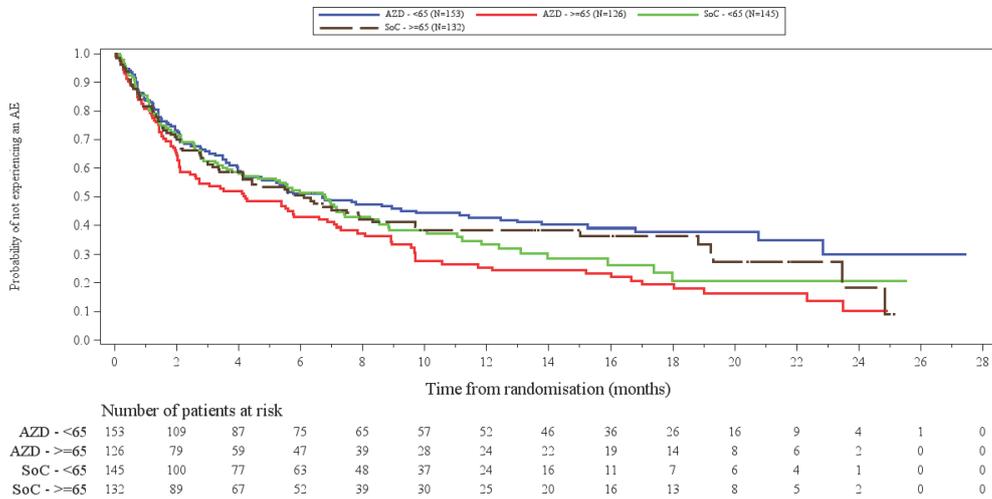


Abbildung 336: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Age at screening - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

## Subgruppenmerkmal Raucherstatus

### Sicherheit

#### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Investigations

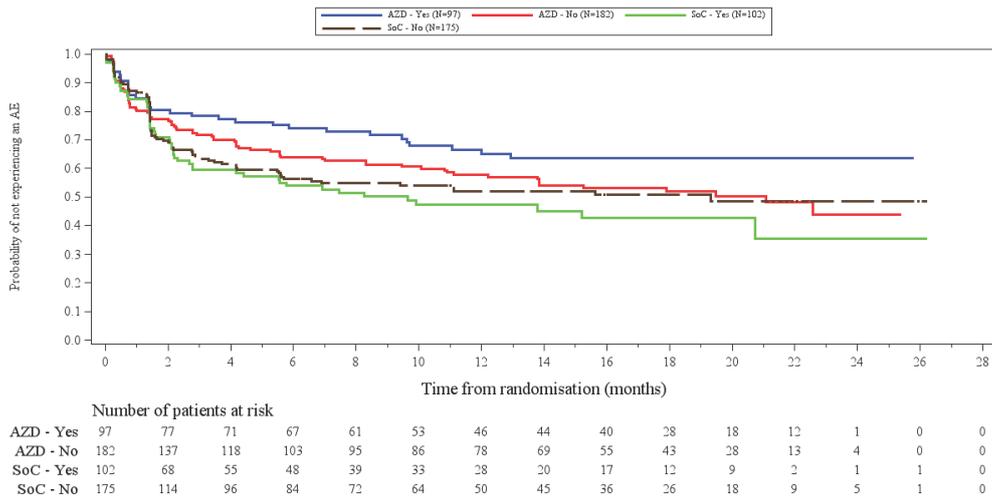


Abbildung 337: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Investigations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders

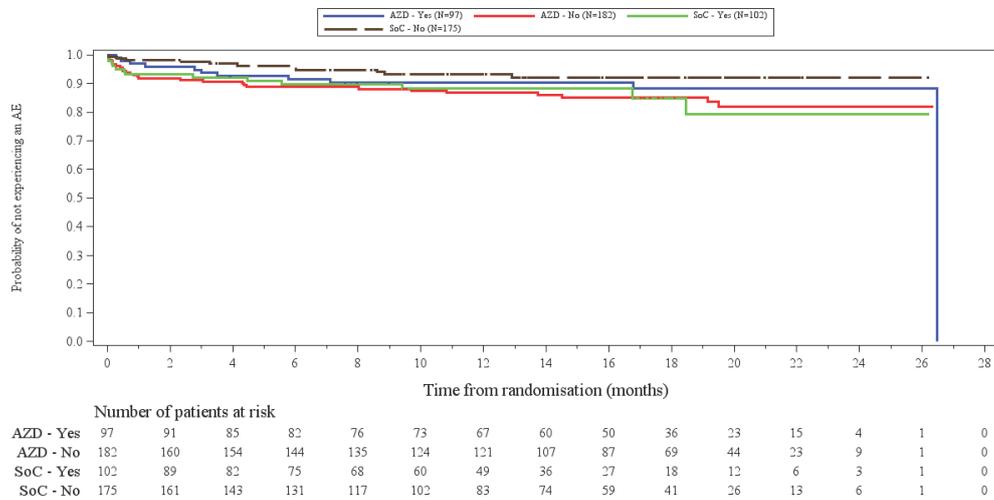


Abbildung 338: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Vascular disorders

### UE auf Ebene der PT (Häufigkeit ≥10%)

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Dry skin

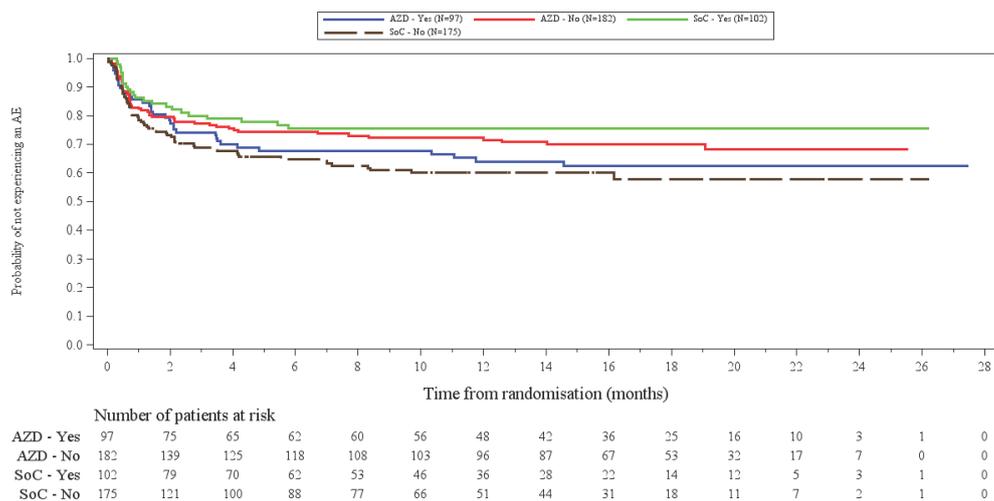


Abbildung 339: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Dry skin

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Paronychia

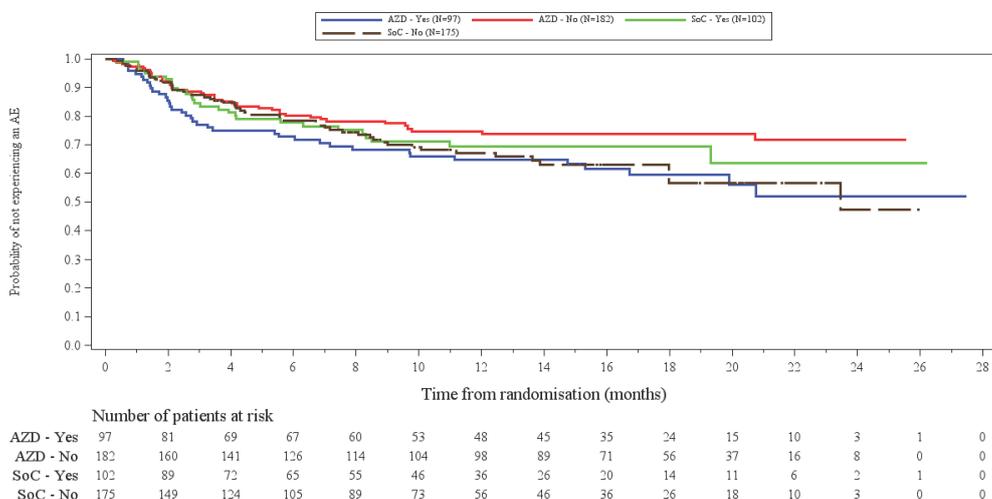


Abbildung 340: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Paronychia

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.10.1 Serious AE Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Smoking history

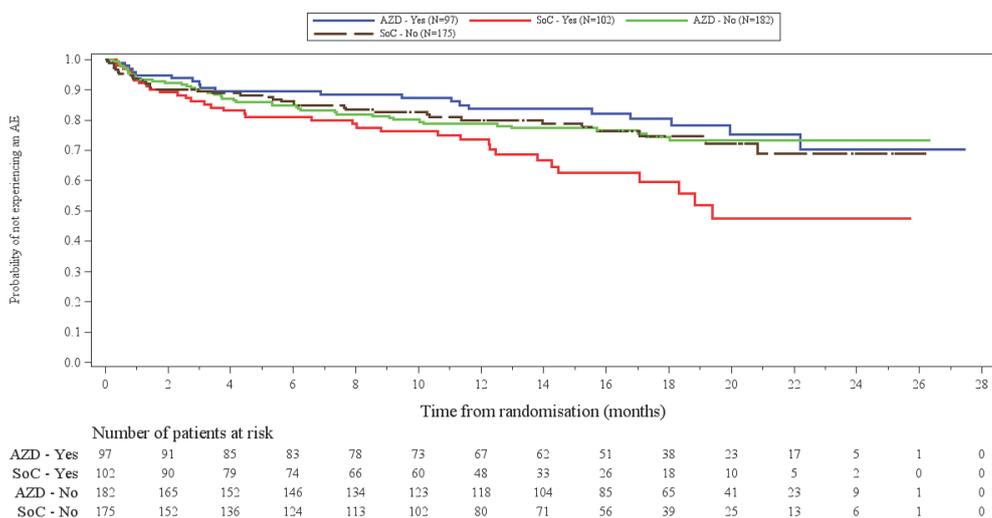


Abbildung 341: [Figure 11.2.10.1] Serious AE Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Smoking history

## Subgruppenmerkmal Ethnie

### Sicherheit

#### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Race

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

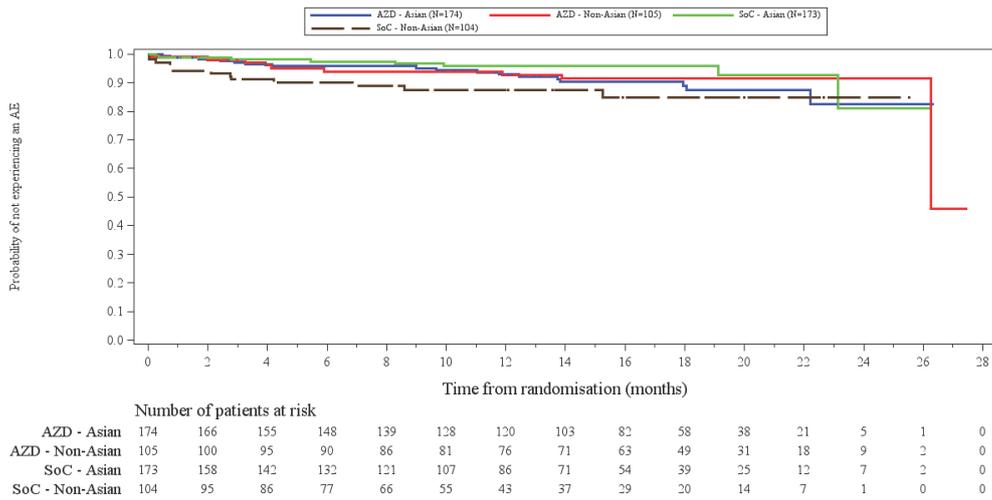


Abbildung 342: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Race - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

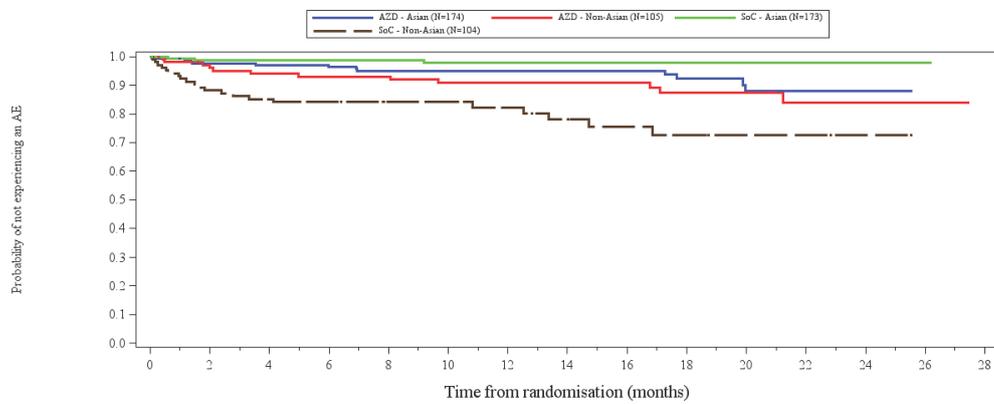
### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Race

Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain



	Number of patients at risk														
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
AZD - Asian	174	165	156	150	140	131	124	107	86	61	40	21	5	0	0
AZD - Non-Asian	105	98	93	88	83	78	74	70	60	47	29	16	8	1	0
SoC - Asian	173	157	142	132	122	109	89	74	56	39	26	12	8	2	0
SoC - Non-Asian	104	88	80	74	63	53	41	34	27	18	13	8	1	0	0

Abbildung 343: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Race - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

## Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Einschluss

### Sicherheit

#### UE auf Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 10\%$ )

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: CNS metastasis

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection

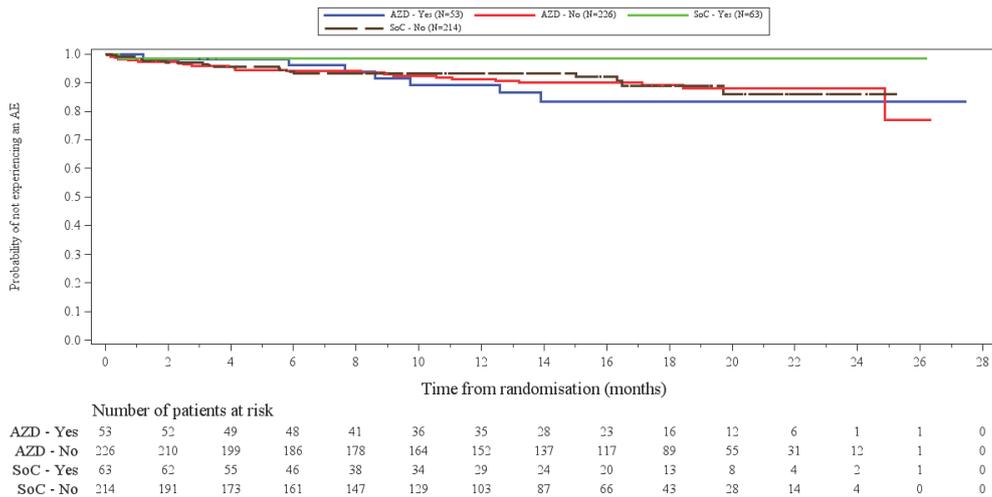


Abbildung 344: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: CNS metastasis - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Upper respiratory tract infection

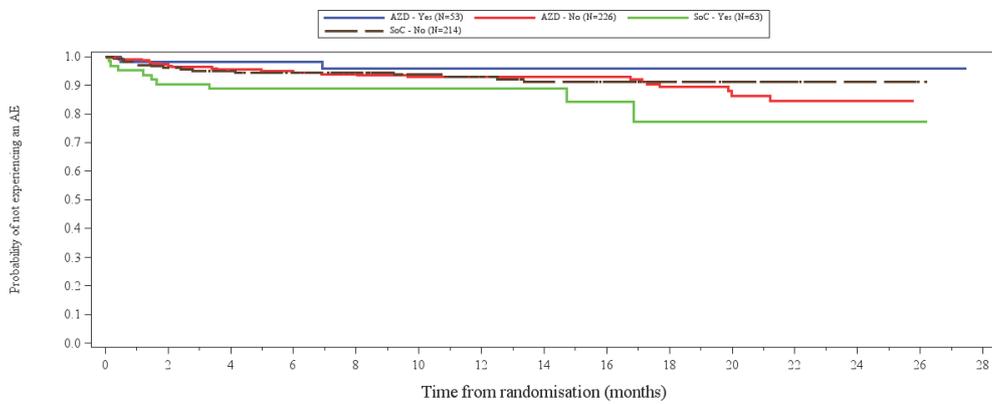
### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: CNS metastasis

Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain



	Number of patients at risk														
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
AZD - Yes	53	52	48	48	42	39	38	32	25	18	14	8	2	1	0
AZD - No	226	211	201	190	181	170	160	145	121	90	55	29	11	0	0
SoC - Yes	63	57	50	43	35	31	25	21	16	9	6	3	2	1	0
SoC - No	214	188	172	163	150	131	105	87	67	48	33	17	7	1	0

Abbildung 345: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: CNS metastasis - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

## Subgruppenmerkmal EGFR-Mutation

### Sicherheit

#### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

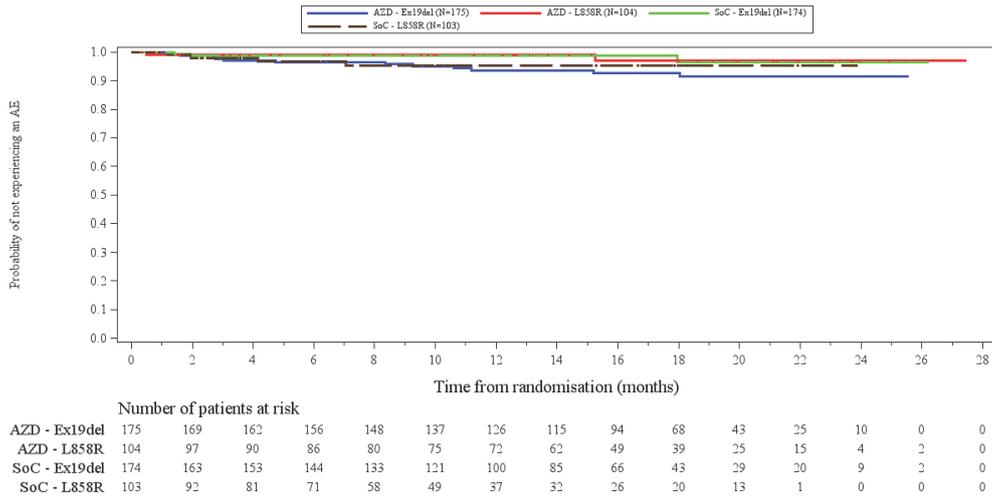


Abbildung 346: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Reproductive system and breast disorders

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

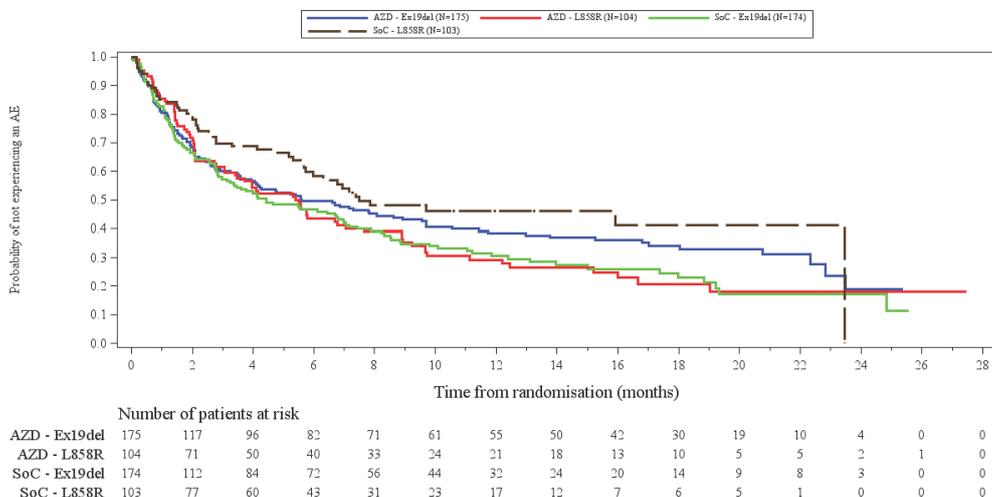


Abbildung 347: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Infections and infestations

### UE auf Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 10\%$ )

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Paronychia

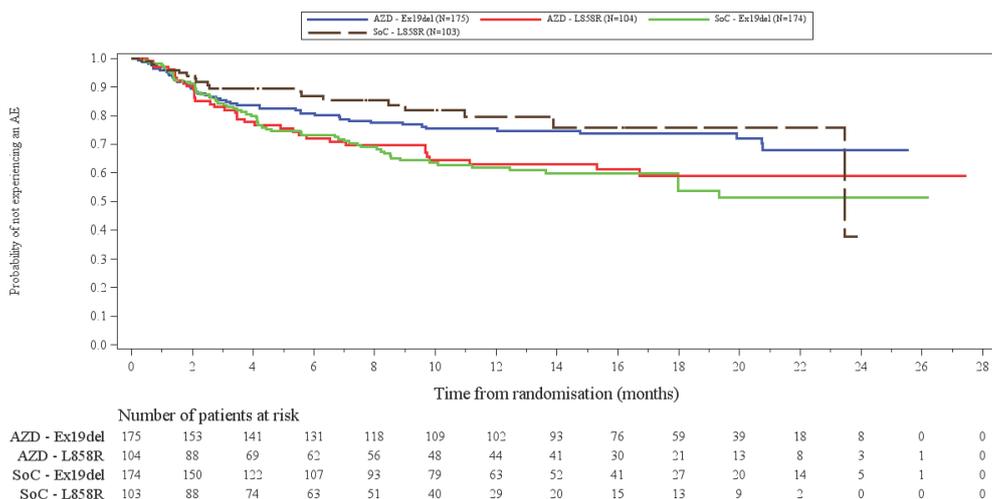


Abbildung 348: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Paronychia

### Therapieabbruch aufgrund von UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44.1 AE leading to discontinuation by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

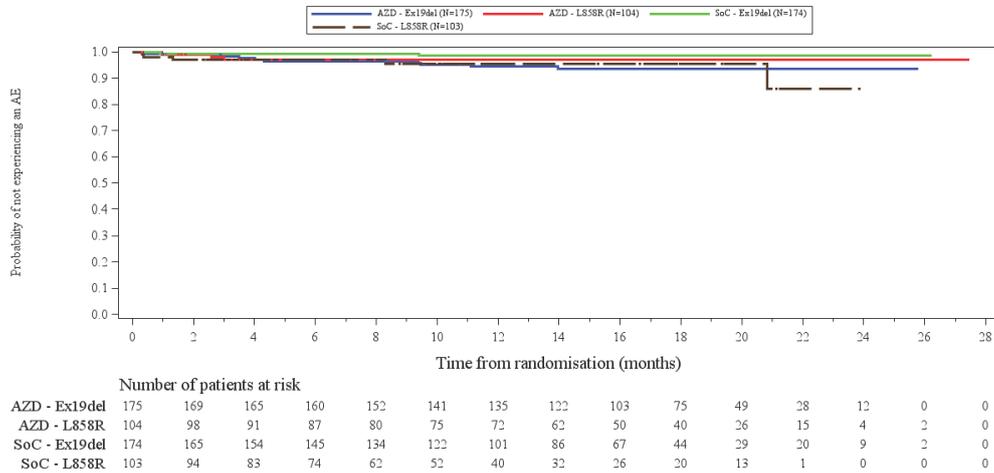


Abbildung 349: [Figure 11.2.44.1] AE leading to discontinuation by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

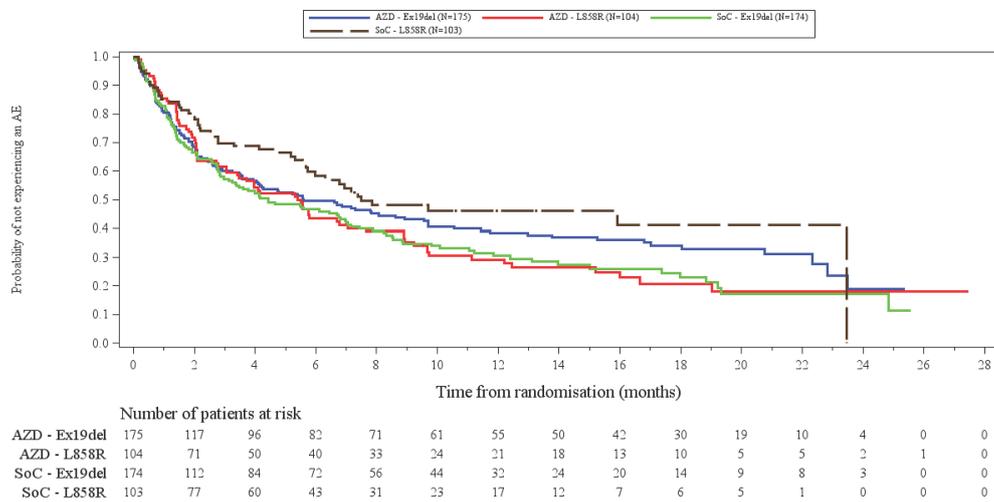


Abbildung 350: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of AESI=Infections and infestations

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR mutation

Time to first occurrence of AESI=Nail Effects

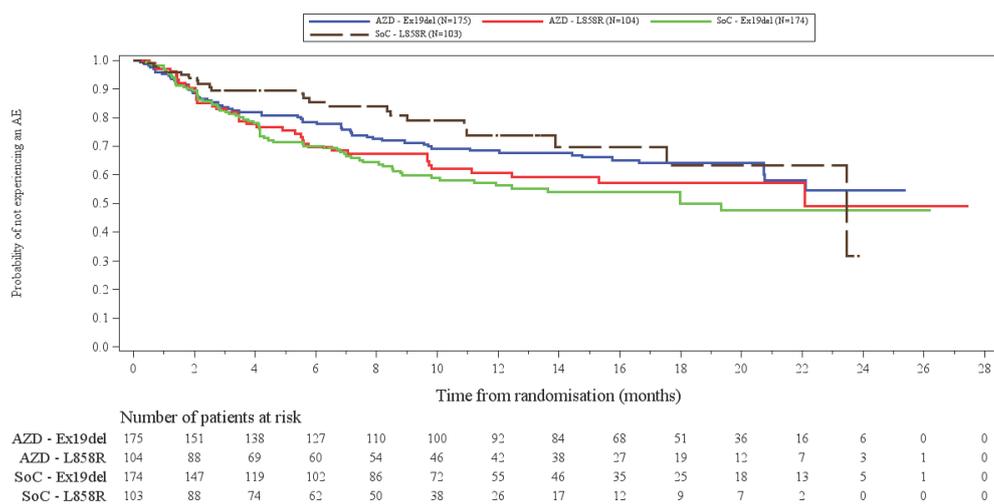


Abbildung 351: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR mutation - Time to first occurrence of AESI=Nail Effects

## Subgruppenmerkmal WHO PS

### Sicherheit

#### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: WHO performance status

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders

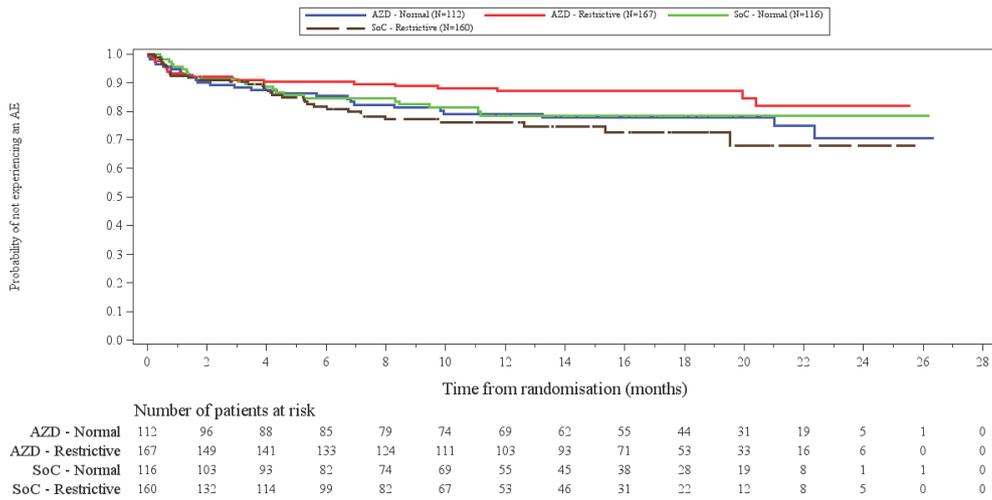


Abbildung 352: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Eye disorders

### UE auf Ebene der PT (Häufigkeit $\geq 10\%$ )

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: WHO performance status

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pruritus

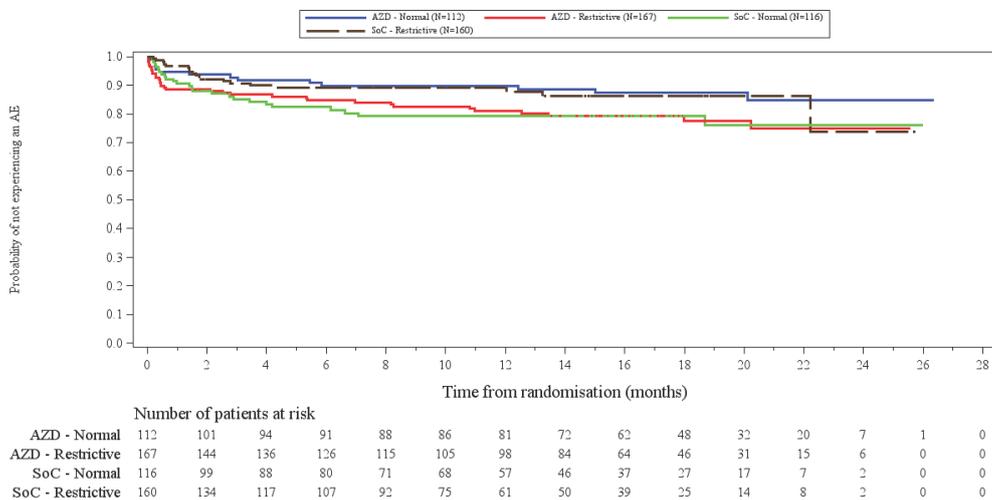


Abbildung 353: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Pruritus

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: WHO performance status

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular

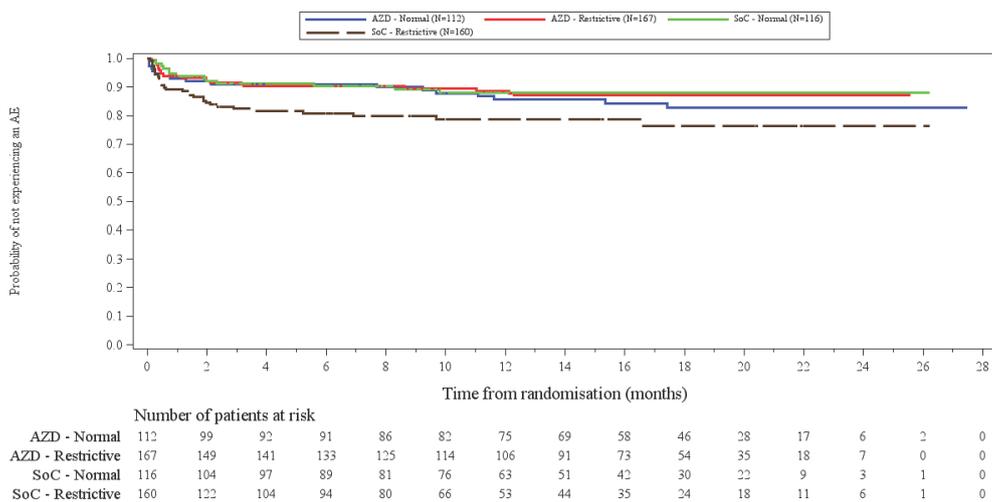


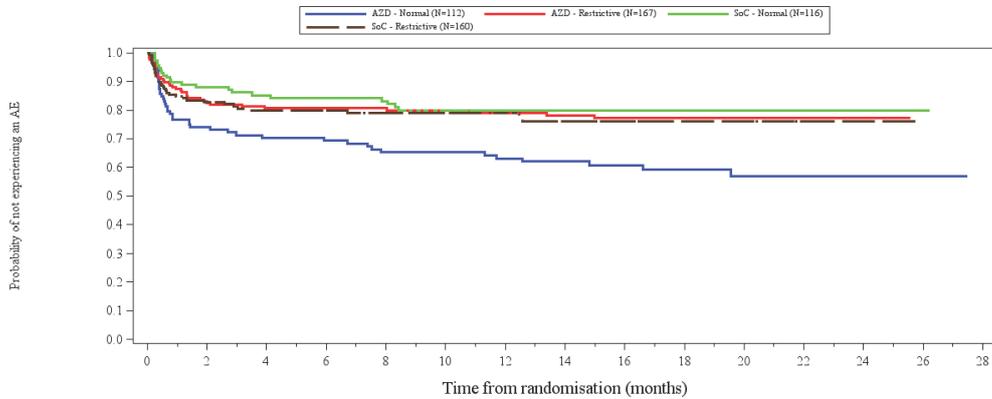
Abbildung 354: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Rash maculo-papular

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: WHO performance status

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Stomatitis



	Number of patients at risk														
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
AZD - Normal	112	78	72	71	64	63	57	52	44	33	20	13	4	1	0
AZD - Restrictive	167	135	127	120	110	101	95	86	63	46	30	16	7	0	0
SoC - Normal	116	100	91	84	75	69	56	45	35	26	17	8	2	1	0
SoC - Restrictive	160	120	102	97	83	69	56	46	34	21	10	6	2	0	0

Abbildung 355: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: WHO performance status - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Stomatitis

## Subgruppenmerkmal EGFR-Status in ctDNA

### Sicherheit

#### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

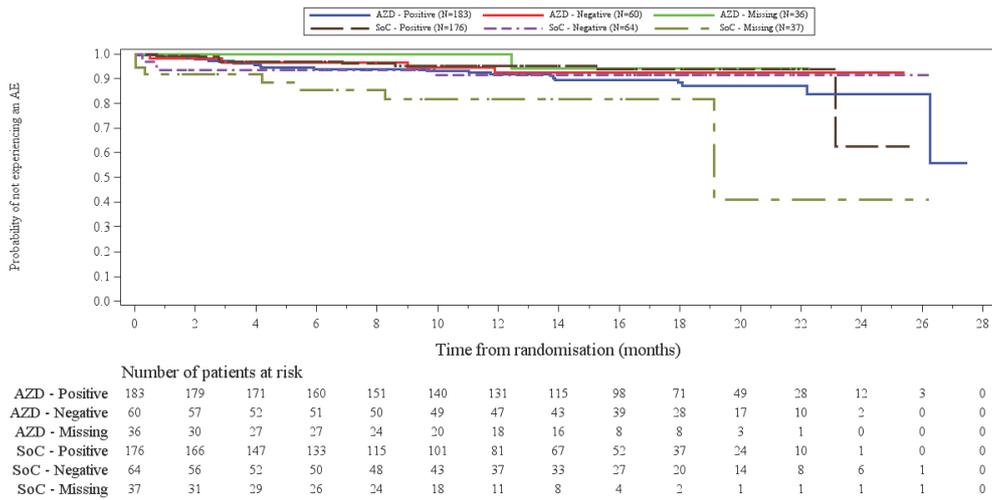


Abbildung 356: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Cardiac disorders

**UE auf Ebene der PT (Häufigkeit ≥10%)**

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Dyspnoea

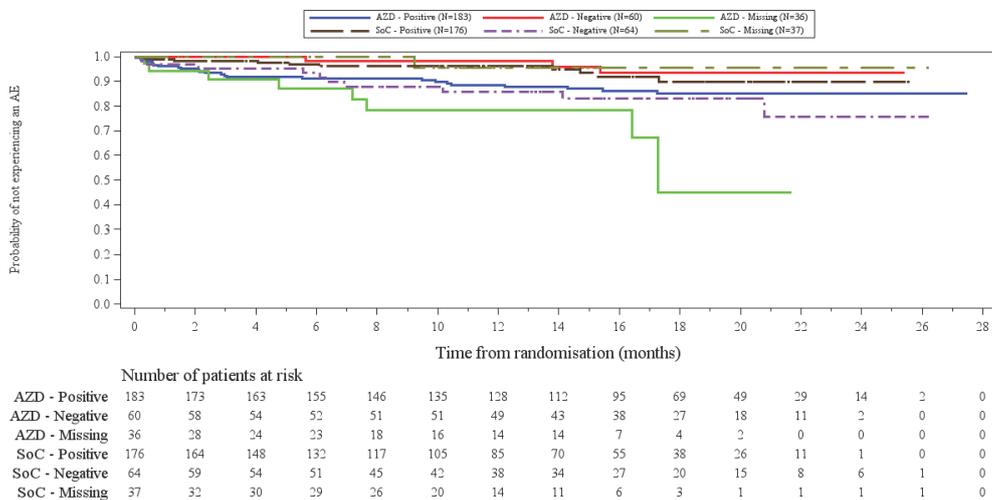


Abbildung 357: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Dyspnoea

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Pruritus

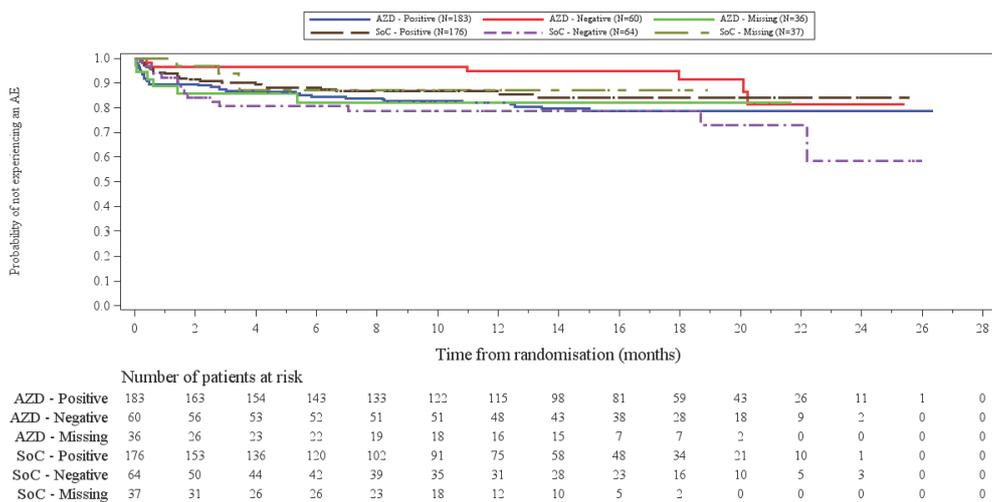


Abbildung 358: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency >=10% Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency >=10%. PT=Pruritus

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.47.1 AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis

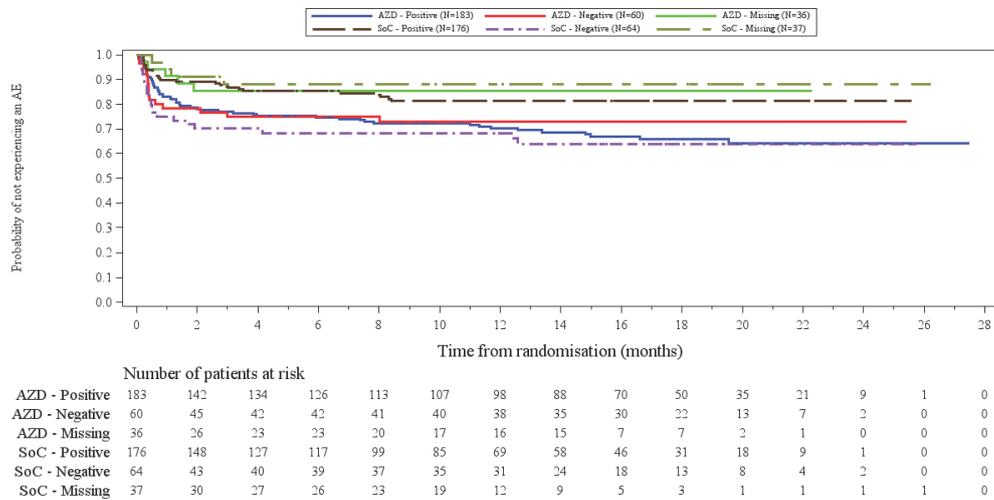


Abbildung 359: [Figure 11.2.47.1] AE by PT frequency  $\geq 10\%$  Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of PT with frequency  $\geq 10\%$ . PT=Stomatitis

### Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.17.1 AE leading to discontinuation Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

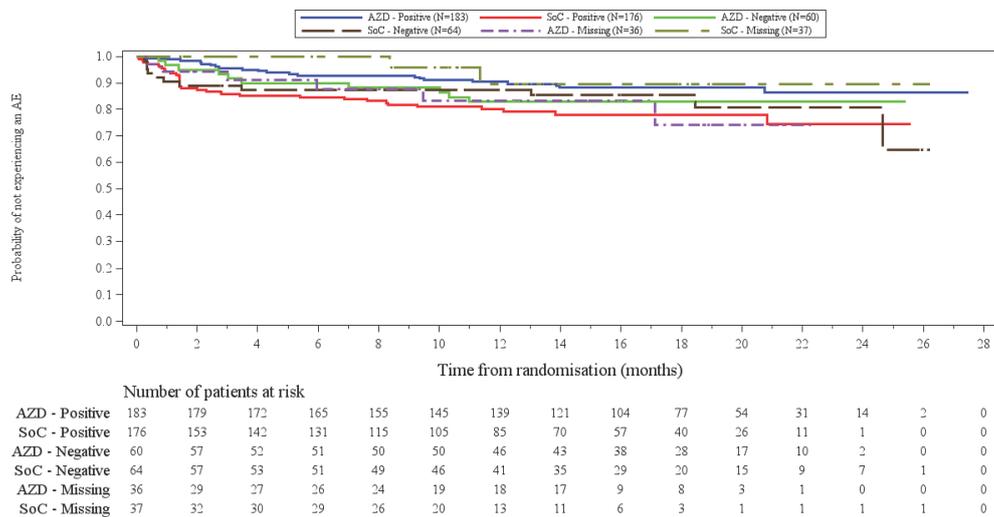


Abbildung 360: [Figure 11.2.17.1] AE leading to discontinuation Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA

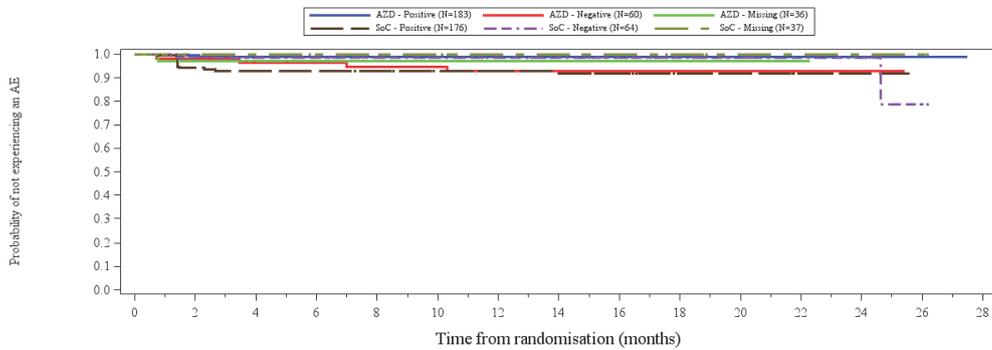
### Therapieabbruch aufgrund von UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.44.1 AE leading to discontinuation by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
<b>Number of patients at risk</b>															
AZD - Positive	183	181	176	168	157	147	139	123	104	77	54	31	14	2	0
AZD - Negative	60	58	53	52	50	50	47	44	39	28	17	10	2	0	0
AZD - Missing	36	30	27	27	24	20	18	17	9	9	3	1	0	0	0
SoC - Positive	176	157	146	135	118	106	86	70	57	40	26	11	1	0	0
SoC - Negative	64	59	56	54	51	47	41	36	30	21	15	9	7	1	0
SoC - Missing	37	32	30	29	26	21	14	11	6	3	1	1	1	1	0

Abbildung 361: [Figure 11.2.44.1] AE leading to discontinuation by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an AE leading to treatment discontinuation by SOC. SOC=Investigations

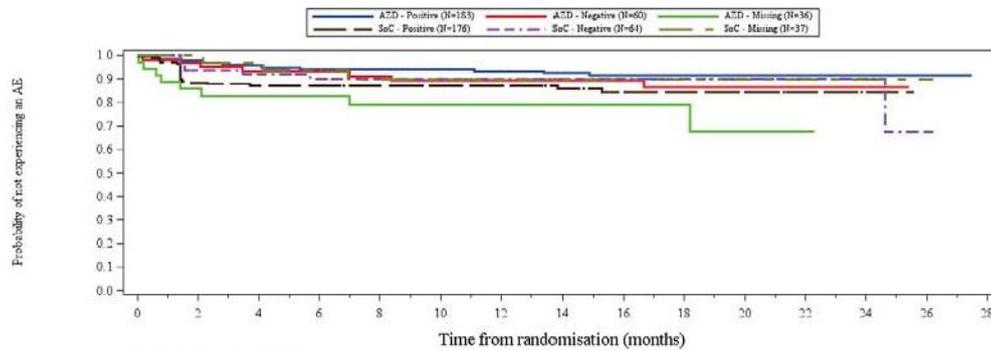
### UE mit CTCAE Grad $\geq 3$ auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.45.1 AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: EGFR by ctDNA

Time to first occurrence of an AE with CTCAE grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Investigations



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
<b>Number of patients at risk</b>	183	177	170	160	151	141	132	118	100	73	51	29	12	1	0
AZD - Positive	183	177	170	160	151	141	132	118	100	73	51	29	12	1	0
AZD - Negative	60	56	50	49	47	46	44	41	37	27	16	9	1	0	0
AZD - Missing	36	28	25	25	21	18	16	15	8	8	3	1	0	0	0
SoC - Positive	176	148	136	125	110	99	81	67	55	39	26	11	1	0	0
SoC - Negative	64	56	53	50	47	44	39	34	28	19	14	8	6	1	0
SoC - Missing	37	32	29	27	23	19	13	11	6	3	1	1	1	1	0

Abbildung 362: [Figure 11.2.45.1] AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: EGFR by ctDNA - Time to first occurrence of an AE CTCAE Grade  $\geq 3$  by SOC. SOC=Investigations

## Subgruppenmerkmal Region

### Sicherheit

#### UE auf Ebene der SOC

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.42.1 AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Region

Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Psychiatric disorders

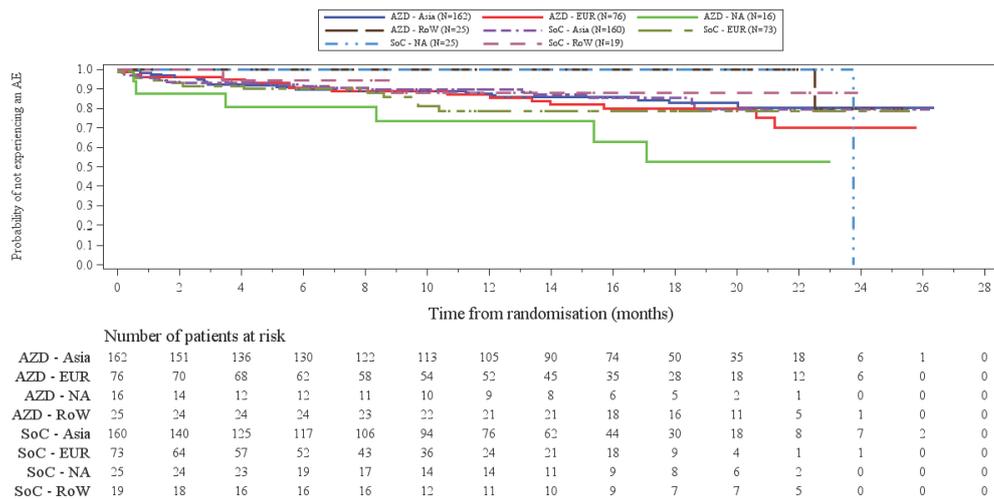


Abbildung 363: [Figure 11.2.42.1] AE by System Organ Class Time to Event, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Region - Time to first occurrence of an AE by SOC. SOC=Psychiatric disorders

### UE von besonderem Interesse auf Gruppenebene

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Region

Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

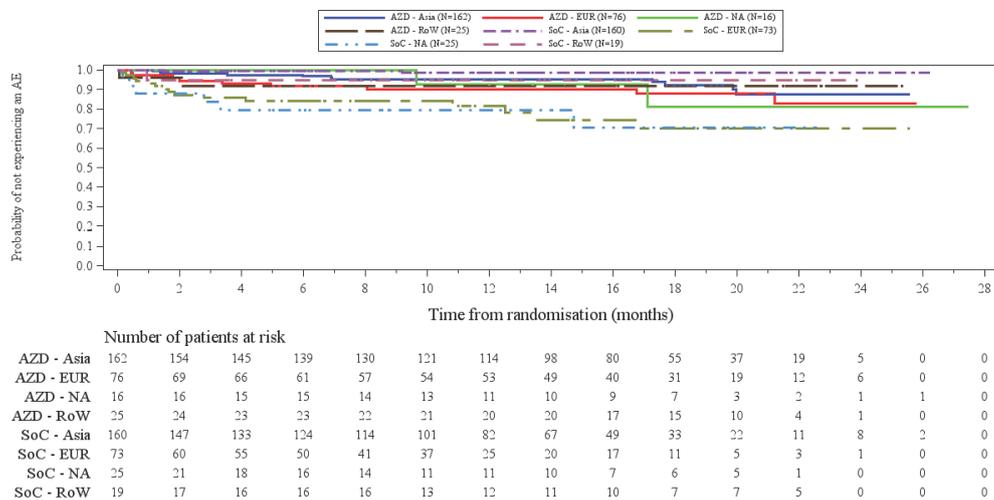


Abbildung 364: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Region - Time to first occurrence of AESI=Abdominal Pain

Data Cut-Off: 25SEP2017

Figure 11.2.48.1 AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set)

Subgroup: Region

Time to first occurrence of AESI=Renal

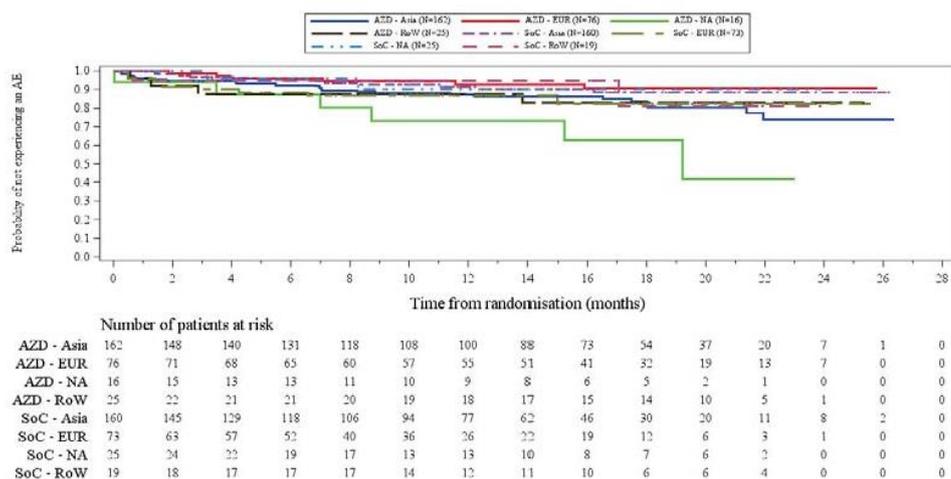


Abbildung 365: [Figure 11.2.48.1] AE of special interest by System Organ Class, Kaplan Meier Plot, subgroup analysis (Safety analysis set) - Subgroup: Region - Time to first occurrence of AESI=Renal