Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dacomitinib (Vizimpro®)

PFIZER PHARMA GmbH
als öffentlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4A

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-aktivierenden Mutationen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.04.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 15
Abkürzungsverzeichnis ... 43
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 46
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 47
4.2 Methodik ... 75
4.2.1 Fragestellung ... 75
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 79
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 83
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 83
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 83
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 84
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 86
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 86
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 89
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 89
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 89
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 109
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 110
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 112
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 116
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 118
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 118
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 121
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 125
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 127
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 129
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 148
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 150
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 152
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT ... 152
4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT ... 159
4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT ... 239
4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ – RCT ... 266

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 313
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für alle im Dossier dargestellten patientenrelevante Endpunkte – RCT ... 314
4.3.1.3.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen ... 372
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 375
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 383
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 383
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 383
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 383
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 384
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 384
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 387
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 387
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 387
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 387
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 388
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 388
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 389
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 390
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 390
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 390
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 391
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 391
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 392
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 392
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 393
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 393
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 396
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 420
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 420
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 420
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 420
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 421
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 422
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 424
4.7 Referenzliste ... 427
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 436
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 442
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 446

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 449
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 491
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 521
Anhang 4-G : Ergänzende Tabellen und Abbildungen – RCT 537

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) ... 50

Tabelle 4-2:Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Patientenpopulation b) (andere aktivierende EGFR-Mutationen als L858R oder del19) ... 51

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie ARCHER 1050 auf Basis des 2. Datenschnittes zum 17.02.2017 – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) ... 62

Tabelle 4-4:Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) ... 79

Tabelle 4-5:Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Patientenpopulation b) (andere aktivierende EGFR-Mutationen als L858R oder del19) ... 81

Tabelle 4-6:Patientencharakteristika ... 90

Tabelle 4-7: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ... 95

Tabelle 4-8: Gegenüberstellung der Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 (40, 41) ... 105

Tabelle 4-9: Gegenüberstellung des Anteils an Patienten je Subgruppenausprägung für die Subgruppen Region und Rasse II (ITT-Population) ... 113

Tabelle 4-10: Methodik zur Bewertung der Effektmodifikation des Behandlungseffektes ... 115

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 119

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 120

Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 127

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) ... 130

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) ... 133

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) ... 136

Tabelle 4-18: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe für den 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 143
Tabelle 4-19: Behandlungsdauer (ITT-Population) zum 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 145
Tabelle 4-20: Anzahl an Patienten mit einer nachfolgenden systemischen Therapie (ITT-Population) zum 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 146
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 150
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) 153
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 156
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS) 159
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 162
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) 165
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-31: Rücklaufquoten der Patienten in der Interventionsgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 168
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten der Patienten in der Kontrollgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 174
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – MID ≥ 10 Punkte – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 180

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur andauernden Verschlechterung (in zwei aufeinanderfolgenden Visiten) – MID ≥ 10 Punkte (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 188

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse) zum 2. Datenschnitt (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 192

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) 195

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196

Tabelle 4-38: Anteil der Patienten in der Interventionsgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19). 198

Tabelle 4-39: Anteil der Patienten in der Kontrollgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19). 204

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – MID ≥ 10 Punkte – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 210

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur andauernden Verschlechterung (in zwei aufeinanderfolgenden Visiten) – MID ≥ 10 Punkte (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 218

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse) zum 2. Datenschnitt (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 222

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 226

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227

Tabelle 4-45: Anteil der Patienten mit Bewertung des EQ-5D VAS Fragebogens in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 229

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – MID ≥ 10 Punkte – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 233

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur andauernden Verschlechterung (in zwei aufeinanderfolgenden Visiten) – MID ≥ 10 Punkte (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 235

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse) zum 2. Datenschnitt (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 237

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 239

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240

Tabelle 4-51: Anteil der Patienten in der Interventionsgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 243

Tabelle 4-52: Anteil der Patienten in der Kontrollgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 249

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – MID ≥ 10 Punkte – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 255

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur andauernden Verschlechterung (in zwei aufeinanderfolgenden Visiten) – MID ≥ 10 Punkte (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 260

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse) zum 2. Datenschnitt (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 263

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse 266

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 272

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 277

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 280

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 282

Tabelle 4-62: Übersicht über die aufgetretenen Systemorganklassen für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 15 % mit Differenzierung nach Inzidenz je *Preferred Term* für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 293

Tabelle 4-63: Inzidenz der statistisch signifikanten UEs vor und nach Dosisreduktion unter Dacomitinib für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 294

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 295

Tabelle 4-65: Übersicht über die aufgetretenen Systemorganklassen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 2 % mit Differenzierung nach Inzidenz je *Preferred Term* für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 299

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 300

Tabelle 4-67: Übersicht über die aufgetretenen Systemorganklassen für die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % mit Differenzierung nach Inzidenz je *Preferred Term* für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 305

Tabelle 4-68: Häufigkeit einer Diarrhö mit einem CTCAE Grad ≥ 3 im Interventions- bzw. Kontrollarm für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 306

Tabelle 4-69: Häufigkeit einer Paronychie mit einem CTCAE Grad ≥ 3 im Interventions- bzw. Kontrollarm für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 306

Tabelle 4-70: Häufigkeit einer Dermatitis akneiformis mit einem CTCAE Grad ≥ 3 im Interventions- bzw. Kontrollarm für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 307

Tabelle 4-71: Inzidenz der statistisch signifikanten UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 vor und nach Dosisreduktion unter Dacomitinib für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 307

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 308

Tabelle 4-73: Interaktionsterme zu Subgruppenanalysen der ARCHER 1050-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 315

Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 327

Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Müdigkeit/Fatigue (MID ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 328

Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21) für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 329

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Periphere Neuropathie (MID ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 330

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Alopezie (MID ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 331

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 332

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 333

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse I (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 335

Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 337

Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 338

Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautausschlag/Dermatitis akneiform (Cluster)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 339

Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 340

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 341

Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach ECOG PS (ECOG PS 0 vs. ECOG-PS 1) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 343

Tabelle 4-88: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 344

Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse I (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 345

Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu

bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 347

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach ECOG PS (ECOG PS 0 vs. ECOG PS 1) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 348

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 349

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 350

Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 351

Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 352

Tabelle 4-96: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 353

Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Paronychie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 354

Tabelle 4-98: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alanin-Aminotransferase

(ALT) erhöht (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 355

Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Trockene Haut (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 356

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 357

Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 359

Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 361

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 362

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 363

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 365

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 366

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse I (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 367

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 369

Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 370

Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Krankheitsprogression (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 371

Tabelle 4-111: Häufigkeit von Systemorganklassen und *Preferred Terms* über verschiedene Schweregrade hinweg im Dacomitinib-Arm (2. Datenschnitt) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 381

Tabelle 4-112: Häufigkeit von Systemorganklassen und *Preferred Terms* über verschiedene Schweregrade hinweg im Gefitinib-Arm (2. Datenschnitt) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 382

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 384

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 384

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 385

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 385

Tabelle 4-117: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 386

Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 388

Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 388

Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 389

Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 391

Tabelle 4-122: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für den 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 398

Tabelle 4-123: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 420

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARCHER 1050 492

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARCHER 1050 522

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 585

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 122

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b) (andere aktivierende EGFR-Mutationen als L858R oder del19) 123

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur permanenten Dosisreduktion für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 141

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 157

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für das Progressionsfreie Überleben für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 (finale PFS-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 163

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Müdigkeit/ Fatigue (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 183

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Übelkeit/Erbrechen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 183

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 184

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 184

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 185

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 185

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Obstipation (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 186

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Diarrhö (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 186

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 187

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 213

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Husten (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 213

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Hämoptyse (Bluthusten) (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 214

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Wunder Mund (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 214

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dysphagie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 215

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 215

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Alopezie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 216

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Brustschmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 216

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Schmerzen in Arm/ Schulter (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 217

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 217

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitte – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)l 234

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 257

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 257

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 258

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 258

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 259

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 259

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 274

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 274

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 275

Abbildung 35: Patientenfluss der Studie ARCHER 1050 zum 1. Datenschnitt (29.07.2016) 519

Abbildung 36: Patientenfluss der Studie ARCHER 1050 zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) 520

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Asiatisch)“ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ zum 1. Datenschnitt (29.07.2016) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 537

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ zum 1. Datenschnitt (29.07.2016) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 537

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Müdigkeit/ Fatigue (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 538

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Übelkeit/Erbrechen (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 538

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schmerzen (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 539

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 539

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 540

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 540

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Obstipation (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 541

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Diarrhö (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 541

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 542

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Müdigkeit/ Fatigue (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 542

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Übelkeit/ Erbrechen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 543

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 543

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 544

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 544

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 545

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Obstipation (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 545

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Diarrhö (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 546

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 546

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Asiatisch)“ für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Müdigkeit/Fatigue (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 547

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Müdigkeit/Fatigue (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 547

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion)“ für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 548

Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „EGFR-Mutationsstatus (L858R-Mutation in Exon 21)“ für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 548

Abbildung 61: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Fatigue/ Müdigkeit (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 549

Abbildung 62: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Übelkeit/ Erbrechen (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 549

Abbildung 63: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Schmerzen (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 550

Abbildung 64: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 550

Abbildung 65: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 551

Abbildung 66: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 551

Abbildung 67: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Obstipation (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 552

Abbildung 68: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Diarrhö (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 552

Abbildung 69: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Finanzielle Schwierigkeiten (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 553

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 554

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Husten (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 554

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Hämoptyse (Bluthusten) (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 555

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Wunder Mund (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 555

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dysphagie (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 556

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 556

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Alopezie (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 557

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Brustschmerzen (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 557

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Schmerzen in Arm/ Schulter (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 558

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 558

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 559

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Husten (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 559

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Hämoptyse (Bluthusten) (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 560

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Wunder Mund (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 560

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dysphagie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 561

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 561

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Alopezie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 562

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Brustschmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 562

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Schmerzen in Arm/ Schulter (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 563

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 563

Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Asiatisch)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Periphere Neuropathie (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 564

Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Periphere Neuropathie (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 564

Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Alopezie (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 565

Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Alopezie (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 565

Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 566

Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 566

Abbildung 96: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 567

Abbildung 97: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Husten (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 567

Abbildung 98: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Hämoptyse (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten

Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 568

Abbildung 99: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom wunder Mund (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 568

Abbildung 100: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 569

Abbildung 101: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 569

Abbildung 102: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Alopezie (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 570

Abbildung 103: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Brustschmerzen (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 570

Abbildung 104: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Schmerzen in Arm/ Schulter (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 571

Abbildung 105: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom sonstige Schmerzen (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 571

Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 572

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurve für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 572

Abbildung 108: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 573

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (MID ≥ 10) für

den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 574

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 574

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 575

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 575

Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 576

Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 576

Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 577

Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 577

Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 578

Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 578

Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 579

Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 579

Abbildung 121: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 580

Abbildung 122: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 580

Abbildung 123: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 581

Abbildung 124: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 581

Abbildung 125: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 582

Abbildung 126: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 582

Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 583

Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 583

Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT

mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 584

Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Progressionsbereinigte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 586

Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 587

Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 587

Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 588

Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 588

Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Japanisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 589

Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Festlandchinesisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 589

Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Sonstig ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 590

Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Nicht-ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 590

Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 591

Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach

CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 591

Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 592

Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 592

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schleimhautentzündung (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 593

Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Diarrhö und assoziierte Nebenwirkungen (Cluster) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 593

Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautausschlag/ Dermatitis akneiform (Cluster) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 594

Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 594

Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Stomatitis (Cluster) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 595

Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laboruntersuchungen (Cluster) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 595

Abbildung 149: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautausschlag/ Dermatitis akneiformis (Cluster)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 596

Abbildung 150: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautausschlag/ Dermatitis akneiformis (Cluster)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 596

Abbildung 151: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 597

Abbildung 152: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 597

Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lungenembolie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 598

Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Tiefe Beinvenenthrombose (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 598

Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Atemnot oder –fehler (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 599

Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Dyspnoe (mit Ausnahme einer Dyspnoe aufgrund einer interstitiellen Lungenerkankung [ILD]) (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 599

Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 600

Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 600

Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Untersuchungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 601

Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 601

Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 602

Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Psychiatrische Erkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 602

Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Augenerkrankung (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 603

Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 603

Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 604

Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 604

Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 605

Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Haut und des Unterzellgewebes (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 605

Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Diarrhö (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 606

Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Stomatitis (PT) für den zweiten

Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 606

Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Konjunktivitis (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 607

Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Paronychie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 607

Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 608

Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 608

Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Gewichtsabnahme (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 609

Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Rückenschmerzen (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 609

Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alopezie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 610

Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Dermatitis akneiformis (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 610

Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – trockene Haut (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 611

Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Übelkeit (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 611

Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Brustkorbschmerz (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 612

Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – verminderter Appetit (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 612

Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Husten (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 613

Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Pruritus (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 613

Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Ausschlag (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 614

Abbildung 186: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 615

Abbildung 187: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 615

Abbildung 188: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „ECOG PS (ECOG PS 0)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 616

Abbildung 189: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „ECOG PS (ECOG PS 1)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 616

Abbildung 190: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum

2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 617

Abbildung 191: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 617

Abbildung 192: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Japanisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 618

Abbildung 193: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Festlandchinesisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 618

Abbildung 194: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Sonstig ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 619

Abbildung 195: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Nicht-ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 619

Abbildung 196: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 620

Abbildung 197: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 620

Abbildung 198: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „ECOG PS (ECOG PS 0)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 621

Abbildung 199: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „ECOG PS (ECOG PS 1)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 621

Abbildung 200: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 622

Abbildung 201: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 622

Abbildung 202: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 623

Abbildung 203: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 623

Abbildung 204: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 624

Abbildung 205: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum

2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 624

Abbildung 206: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 625

Abbildung 207: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 625

Abbildung 208: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 626

Abbildung 209: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 626

Abbildung 210: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Paronychie (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 627

Abbildung 211: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Paronychie (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 627

Abbildung 212: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 628

Abbildung 213: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alanin-

Aminotransferase (ALT) erhöht (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 628

Abbildung 214: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Trockene Haut (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 629

Abbildung 215: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Trockene Haut (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 629

Abbildung 216: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 630

Abbildung 217: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 630

Abbildung 218: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 631

Abbildung 219: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 631

Abbildung 220: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 632

Abbildung 221: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 632

Abbildung 222: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Diarrhö (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden

Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 633
Abbildung 223: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Krankheitsprogression (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 633
Abbildung 224: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Pneumonie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 634
Abbildung 225: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Pleuraerguss (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 634
Abbildung 226: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 635
Abbildung 227: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 635
Abbildung 228: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 636
Abbildung 229: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 636
Abbildung 230: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 637

Abbildung 231: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „EGFR-Mutationsstatus (L858R-Mutation)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 637

Abbildung 232: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 638

Abbildung 233: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 638

Abbildung 234: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 639

Abbildung 235: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 639

Abbildung 236: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 640

Abbildung 237: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 640

Abbildung 238: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 641

Abbildung 239: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom

17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 641

Abbildung 240: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 642

Abbildung 241: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 642

Abbildung 242: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 643

Abbildung 243: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Diarrhö (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 643

Abbildung 244: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)..... 644

Abbildung 245: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Hypokaliämie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 644

Abbildung 246: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Dermatitis akneiformis (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 645

Abbildung 247: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Paronychie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 645

Abbildung 248: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Krankheitsprogression (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit

dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 646

Abbildung 249: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 647

Abbildung 250: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 647

Abbildung 251: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 648

Abbildung 252: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 648

Abbildung 253: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 649

Abbildung 254: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 649

Abbildung 255: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Japanisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 650

Abbildung 256: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Festlandchinesisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % –

Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 650

Abbildung 257: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Sonstig ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 651

Abbildung 258: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Nicht-ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 651

Abbildung 259: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 652

Abbildung 260: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 652

Abbildung 261: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 653

Abbildung 262: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 653

Abbildung 263: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 654

Abbildung 264: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 654

Abbildung 265: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) für den

zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 655

Abbildung 266: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Untersuchungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 655

Abbildung 267: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 656

Abbildung 268: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 656

Abbildung 269: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 657

Abbildung 270: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Krankheitsprogression (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 657

Abbildung 271: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Pneumonie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) 658

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	*As-Treated*
BOR	Bestes Gesamtansprechen
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CRF	*Case Report Form*
CT	Computertomographie
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Dauer des Ansprechens
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
eCRF	*electronic Case Report Form*
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*Epidermal Growth Factor Receptor*)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	*European Medicines Agency*
EORTC QLQ-C30	Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
EORTC QLQ-LC13	Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
EQ-5D VAS	*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale*
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
EuroQol	*European Quality of Life*
FDA	*U.S. Food and Drug Administration*
FFPE	Formalin-fixiert Paraffin-eingebettet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	*Good Clinical Practice*

Abkürzung	**Bedeutung**
HR	*Hazard Ratio*
HRQoL	*Health-related quality of life*
IA	Interimsanalyse
ICR	*Independent Radiologic Central*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IEC	*Independent Ethics Committee*
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (*Interstitial Lung Disease*)
IRB	*Institutional Review Board*
ITT	*Intention-to-Treat*
IWRS	*Interactive Web Response System*
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MID	*Minimally Important Difference*
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	*Mixed-Treatment Comparison*
N	Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
n. e.	*Not evaluable*
NCI	*National Cancer Institute*
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*)
OR	*Odds Ratio*
ORR	*Objective Response Rate*
OS	Gesamtüberleben (*Overall survival*)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*)
PK	Pharmakokinetik
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
PRO	*Patient-Reported Outcome*
PS	*Performance Status*
PT	*Preferred Term*

Abkürzung	**Bedeutung**
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RECIST	*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
RMST	*Restricted Mean Survival Time*
RR	Relatives Risiko
SAP	*Statistical Analysis Plan*
SD	Standardabweichung (*standard deviation*)
SE	*Standard Error*
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	*System Organ Class*
SRE	*Skeletal Related Events*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TEAE	*Treatment-Emergent Adverse Event*
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TTD	*Time-to-Deterioration*
TTF	*Time to Treatment Failure*
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	*Upper Limit of Normal*
UPCR	*Urine Protein Creatinine Ratio*
VAS	Visuellen Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	*World Health Organisation*
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

Dacomitinib (Vizimpro®) als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non small cell lung cancer*, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, *epidermal growth factor receptor*, EGFR). (1)

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Dacomitinib anhand der Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte anhand des EGFR-Mutationsstatus zu bewerten. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener Subgruppen-, Sensitivitäts- sowie supportiven Analysen.

Mit Beschlussfassung und Veröffentlichung der Tragenden Gründe zu Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; Vorgangsnummer: 2018-07-15-D-369) vom 17.01.2019 ergab sich eine seitens des G-BA festgelegte Änderung der ZVT. Diese berücksichtigt eine Differenzierung nach den verschiedenen EGFR-Mutationstypen. So bezog sich der G-BA für die EGFR-Mutation L858R und del19 auf die bereits festgelegte ZVT (Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib) und leitet für alle anderen EGFR aktivierenden Mutationen als L858R und del19 eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der aktivierenden EGFR-Mutation ab. (2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird im vorliegenden Dossier Gefitinib aus den möglich genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Patientenpopulation a) gemäß G-BA Niederschrift herangezogen. (3)

Die explizite Fragestellung lautet:

Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte besteht in der Zielpopulation für die Behandlung mit Dacomitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Gefitinib in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit den EGFR-aktivierenden Mutationen L858R oder del19 (Patientenpopulation a)) sowie gegenüber der ZVT einer patientenindividuellen Therapie bei anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19 (Patientenpopulation b))?

Die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dacomitinib in der Patientenpopulation a) erfolgt anhand einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie (ARCHER 1050) unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen mittels patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Folgende patientenrelevante Endpunkte werden im vorliegenden Modul 4A betrachtet:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
    - Progressionsfreies Überleben (PFS)
    - Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
    - Bewertung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13
    - Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse mit einem *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad ≥ 3
    - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
    - Unerwünschte/ Schwerwiegende Ereignisse von besonderem Interesse
    - Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)

Für die Patientenpopulation b) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten) liegt keine relevante Studie vor.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dacomitinib wurde eine umfassende systematische Suche in den Studienregistern (*clinicaltrials.gov*, EU *Clinical Trials Register* [EU-CTR], Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* [ICTRP]), sowie in den bibliografischen Datenbanken (MEDLINE®, EMBASE® und *Cochrane*) durchgeführt. Die Selektion der relevanten Studien wurde für die Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b) jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und Diskrepanzen bei der Beurteilung im Konsens geklärt.

Im Rahmen dieser Suche wurde für die Patientenpopulation a) eine randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie (ARCHER 1050) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dacomitinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem neu diagnostiziertem, therapienaiven oder rezidiviertem NSCLC bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens einer EGFR-aktivierenden Mutation (Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation in Exon 21), identifiziert. Zusätzlich zu den im Studienbericht präsentierten Analysen wurden weitere Analysen durchgeführt, um den Anforderungen der Verfahrensordnung zu entsprechen.

Für die Patientenpopulation b) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten) liegt keine relevante Studie vor.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden die nachfolgenden Ein- und Auschlusskriterien definiert:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den EGFR-aktivierenden Mutationen L858R oder del19 zur Erstlinienbehandlung	Studienpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation zu Dacomitinib (1)
2	**Intervention**[a]	Therapie mit Dacomitinib gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Dacomitinib	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie**	Gefitinib	Keine Therapie Gefitinib	Vom G-BA festgelegte ZVT (3)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Nicht patienten-relevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß 1. Abschnitt – Bewertung des Zusatznutzens – 2. Titel § 5 Absatz 2 VerfO mit Stand vom 06. Juli 2018 (4) Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	nicht eingeschränkt	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
			Übersichtsarbeit)	

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1, 4.3.1.3.1.2, 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.1.4 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-2:Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Patientenpopulation b) (andere aktivierende EGFR-Mutationen als L858R oder del19)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen EGFR-aktivierenden Mutationen als L858R oder del19 zur Erstlinienbehandlung	Studienpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation zu Dacomitinib (1)
2	**Intervention**[a]	Therapie mit Dacomitinib gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Dacomitinib	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie**	Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: • Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, • Cisplatin in Kombination mit einem Dritt-generationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) • Carboplatin in Kombination mit nab-	Keine patientenindividuelle Therapie	Vom G-BA festgelegte ZVT (2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
		Paclitaxel und • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinations-behandlung).		
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Nicht patienten-relevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß 1. Abschnitt – Bewertung des Zusatznutzens – 2. Titel § 5 Absatz 2 VerfO mit Stand vom 06. Juli 2018 (4) Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	nicht eingeschränkt	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Die nachfolgende Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ARCHER 1050 sowie die Schlussfolgerung zum Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf die Patientenpopulation a) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten). Für die Patientenpopulation b) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten) liegt keine relevante Studie und folglich auch keine Ergebnisse vor.

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der im Nutzendossier eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (ARCHER 1050) erfolgte anhand der Tabelle nach dem *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) *Statement* (Anhang 4-E).

Die Studie wurde hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bewertet (Anhang 4-F).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie wurden hinsichtlich der Mortalität und Morbidität anhand der ITT-Population sowie für die *Patient Reported Outcomes* anhand der PRO-Population berichtet. Die Ergebnisse zu den UE werden hingegen auf Basis der Safety-Population dargestellt.

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Auswertungen basieren auf dem letzten verfügbaren Datenschnitt vom 17.02.2017, welcher dem finalen OS Datenschnitt entspricht. Dieser Datenschnitt enthält mehr Informationen und lässt eine dem aktuellen Stand entsprechende Bewertung zu. Einzige Ausnahme bildet der primäre Studienendpunkt PFS, welcher bereits im 1. Datenschnitt am 29.02.2016 als finale Analyse vorliegt. Für alle patientenrelevanten Endpunkte stellen Ereigniszeitanalysen die Primäranalyse dar, welche in Bezug auf die PRO-Endpunkte jeweils als die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustandes bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität definiert sind. Darüber hinaus erfolgt für die PRO-Endpunkte eine ergänzende Darstellung von MMRM-Analysen, um die Entwicklung sowie den Verlauf der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des gesamten Studienzeitraums adäquat abbilden zu können. Die Robustheit der Ergebnisse wurde im Rahmen weiterer Sensitivitätsanalysen überprüft.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der Studienpopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die definierten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „Rasse I“, „Rasse II“, „ECOG *Performance Status*“, „Raucherstatus“ und „EGFR-Mutationsstatus“. Mögliche Subgruppeneffekte wurden mittels Interaktionstests bewertet. Eine Darstellung der Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen erfolgte im Falle einer Effektmodifikation ($p \leq 0,05$) gemäß des aktuellen Methodenpapier 5.0 des IQWiG.

Eine Darstellung von Subgruppenanalysen für die durchgeführten Sensitivitäts- und supportiven Analysen erfolgt nicht.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen randomisierten klinischen Studie beruht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dacomitinib erfolgte für die Patientenpopulation a) anhand der randomisierten, aktivkontrollierten, multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie ARCHER 1050 mit insgesamt 452 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem neu diagnostiziertem, therapienaiven oder rezidiviertem NSCLC bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens einer EGFR-Mutation (Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation in Exon 21).

Eine Beurteilung fand unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sowie unter Einbeziehung aller durchgeführten Sensitivitäts- bzw. supportiven Analysen statt. Die in der folgenden Beschreibung betrachteten Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung sowie auf dem aktuellsten verfügbaren Datenschnitt vom 17.02.2017 (2. Datenschnitt). Die mediane Behandlungsdauer belief sich zu diesem Zeitpunkt auf 66,6 Wochen unter Dacomitinib bzw. 52,1 Wochen unter Gefitinib.

Mortalität

Zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse (2. Datenschnitt: 17.02.2017) verstarben im Dacomitinib-Arm 103 Patienten (45,4 %) bzw. 117 Patienten (52,0 %) im Gefitinib-Arm. Während das mediane Gesamtüberleben im Dacomitinib-Arm 34,1 Monate (95 %-KI [29,5; 37,7]) betrug, überlebten die Patienten in der Gefitinib-Gruppe im Median lediglich 26,8 Monate (95 %-KI [23,7; 32,1]). Somit verlängerte eine Behandlung mit Dacomitinib das Gesamtüberleben im Median um 7,3 Monate. Dieser Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* (HR) von 0,760 (95 %-KI [0,582; 0,993], p = 0,0438) statistisch signifikant und weist unter Behandlung mit Dacomitinib eine klinisch bedeutende Reduktion des Mortalitätsrisikos um 24,0 % im Vergleich zu Gefitinib auf.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der finalen PFS-Analyse (1. Datenschnitt: 29.07.2016) betrug der Anteil an Patienten mit einer Krankheitsprogression 59,9 % (136/227) unter der Behandlung mit Dacomitinib im Vergleich zu 79,6 % (179/225) mit Gefitinib. Folglich trat eine Krankheitsprogression unter Dacomitinib im Median erst 5,5 Monate später ein als im Kontrollarm. Dieser Unterschied war mit einer Risikoreduktion um 41,1 % statistisch signifikant zugunsten von Dacomitinib (HR = 0,589 (95 %-KI [0,469; 0,739]), p < 0,0001).

Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik um ≥ 10 Punkte konnte lediglich bei vier der neun Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Rahmen der Primäranalyse festgestellt werden.

Die Symptomlast bei den Skalen Übelkeit/ Erbrechen (2. Datenschnitt: HR = 1,410 (95 %-KI [1,079; 1,842]), p = 0,0104), Schmerzen (2. Datenschnitt: HR = 1,271 (95 %-KI [0,998; 1,617]), p = 0,0433), Appetitlosigkeit (2. Datenschnitt: HR = 1,448 (95 %-KI [1,129; 1,858]), p = 0,0027) und Diarrhö (2. Datenschnitt: HR = 2,340 (95 %-KI [1,881; 2,912]), p < 0,0001) wurde von den Patienten in der Dacomitinib-Behandlungsgruppe höher eingestuft, welches sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen äußerte. Die übrigen Symptomskalen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dacomitinib und Gefitinib. Mit Ausnahme des Symptoms Übelkeit/ Erbrechen (2. Datenschnitt: HR = 1,436 (95 %-KI [0,930; 2,217]), p = 0,0993) zeigte die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur andauernden Verschlechterung keine abweichenden Ergebnisse zur Primäranalyse.

Die Ereignisse bei den Symptomskalen mit einem statistisch signifikanten Unterschied traten unmittelbar nach Initiierung der Behandlung ein. Da in der Ereigniszeitanalyse der PRO-Endpunkte bereits jede erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte als Ereignis gewertet wurde, lässt sich aus den Ergebnissen nicht ableiten, ob es sich dabei um eine kurzfristige Verschlechterung der Symptomatik gehandelt hat, die sich jedoch über den überwiegenden Anteil des Behandlungszeitraumes möglicherweise nicht zeigt. Auch eine Betrachtung der Zeit bis zur andauernden Verschlechterung in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten (Sensitivitätsanalyse) gibt diesbezüglich nicht unbedingt Aufschluss, da im Zeitraum von 29 Tagen (Tag 1 des ersten Zyklus bis einschließlich Tag 1 des zweiten Zyklus) bereits vier Beurteilungen der PRO-Fragebögen stattfanden (Tag 1 Zyklus 1: *Baseline* Erhebung; Tag 8 und Tag 15 von Zyklus 1 und Tag 1 von Zyklus 2), wodurch das Kriterium von mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten ohne Berücksichtigung eines langen Erhebungszeitpunktes schnell erfüllt werden konnte.

Betrachtet man sich in diesem Zusammenhang die supportiven Auswertungen zur krankheitspezifischen Symptomatik auf Basis des MMRM-Modells, so zeigte sich nur noch beim Symptom Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib (LS-MD = 12,10 (95 %-KI [3,499; 20,711]), p = 0,006). Dieser Unterschied ist jedoch unter Einbeziehung des *Hedges´g* nicht von klinischer Relevanz, da das Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von + 0,2 liegt (*Hedges´g* = 0,26 (95 %-KI [0,075; 0,448])). Die übrigen Symptomskalen ergaben im MMRM-Modell keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dacomitinib und Gefitinib. So können diese zum Teil abweichenden Resultate im Vergleich zur Ereigniszeitanalyse unter anderem mit der Berücksichtigung des hohen Anteils an permanenten Dosisreduktionen im Dacomitinib-Arm begründet werden (64,3 % der Patienten im Dacomitinib-Arm; 5,4 % der Patienten im

Gefitinib-Arm), welche im Median nach 6,2 Monaten abgeschlossen und zeitnah mit Behandlungsbeginn aufgrund unerwünschter Ereignisse erforderlich waren.

Dies verdeutlicht, dass nach kurzeitigem Anstieg die Symptomlast wieder abnahm und durch Dosisadjustierungen kontrolliert werden konnte sowie mit keiner Abnahme in der Wirksamkeit einherging, wie der statistisch signifikante Unterschied im Gesamtüberleben hervorhebt.

Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)

Bei den lungenkrebsspezifischen Symptomen des EORTC QLQ-LC13 konnte auf Basis der Primäranalyse bei fünf der zehn Symptome im 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Während sich hinsichtlich der Symptome Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Brustschmerzen und Schmerzen in Arm/ Schulter keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten, konnte für die Symptome wunder Mund (2. Datenschnitt: HR = 2,563 (95 %-KI [2,033; 3,231]), p < 0,0001), Dysphagie (2. Datenschnitt: HR = 2,218 (95 %-KI [1,711; 2,876]), p < 0,0001), periphere Neuropathie (2. Datenschnitt: HR = 1,982 (95 %-KI [1,548; 2,538]), p < 0,0001), Alopezie (2. Datenschnitt: HR = 1,552 (95 %-KI [1,212; 1,988]), p = 0,0003) und sonstige Schmerzen (2. Datenschnitt: HR = 1,526 (95 %-KI [1,173; 1,987]), p = 0,0011) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Gefitinib in beiden Datenschnitten beobachtet werden.

Unter Berücksichtigung des schnellen Eintretens der Ereignisse sowie den bereits zuvor genannten Aspekten hinsichtlich der PRO-Endpunkte, wurden ergänzend supportive MMRM-Analysen zu den lungenkrebsspezifischen Symptomskalen dargestellt. So ergab sich im 2. Datenschnitt der MMRM-Analyse lediglich beim Symptom Schmerzen in Arm/ Schulter ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, welcher sich zugunsten von Dacomitinib zeigte (LS-MD = -5,45 (95 %-KI [-10,233; -0,658]), p = 0,026). Dieser Unterschied erreichte jedoch keine klinische Relevanz (*Hedges´g* = -0,21 (95 %-KI [-0,400; -0,026])) Für die in der Ereigniszeitanalyse zugunsten von Gefitinib aufgetretenen Unterschiede (wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropahtie, Alopezie und sonstige Schmerzen) konnte keine statistische Signifikanz mehr nachgewiesen werden.

Folglich kann unter Berücksichtigung aller dargestellten Auswertungen von einer vergleichbaren lungenkrebsspezifischen Symptomatik zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Primäranalyse der EQ-5D VAS konnte bei 66,1 % der Patienten im Dacomitinib-Arm und bei 57,5 % der Patienten im Gefitinib-Arm eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beobachtet werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Gefitinib (2. Datenschnitt: HR = 1,338 (95 %-KI [1,053; 1,700]), p = 0,0132). Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse einer andauernden Verschlechterung in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten ergab sich kein abweichendes Ergebnis zur Primäranalyse.

Unter Berücksichtigung des schnellen Eintretens der Ereignisse sowie den bereits zuvor genannten Aspekten hinsichtlich der PRO-Endpunkte, wurde ergänzend eine MMRM-Analyse für den allgemeinen Gesundheitszustand dargestellt. Unter Zugrundelegung der MMRM-Analyse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Demzufolge wird unter Berücksichtigung aller Auswertungen sowie unter Einbeziehung der durchgeführten Dosisadjustierungen insgesamt von keinem Unterschied bezüglich des allgemeinen Gesundheitzustands zwischen Dacomitinib und Gefitinib ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 ergab sich bei insgesamt zwei der sechs Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

So konnte für die Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus (2. Datenschnitt: HR = 1,529 (95 %-KI [1,191; 1,964]), p = 0,0006) und Rollenfunktion (2. Datenschnitt: HR = 1,273 (95 %-KI [1,005; 1,612]), p = 0,0390) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib festgestellt werden. In Bezug auf die Funktionsskalen körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion ergaben sich keine Unterschiede.

Innerhalb der Sensitivitätsanalysen der Zeit bis zur andauernden Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte neben dem globalen Gesundheitsstatus (2. Datenschnitt: p < 0,0001) und der Rollenfunktion (2. Datenschnitt: p = 0,0159) noch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib für die kognitive Funktion (2. Datenschnitt: p = 0,0306) und die soziale Funktion (2. Datenschnitt: p = 0,0130) festgestellt werden.

Unter Berücksichtigung des zeitnahen Eintretens der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den bereits zuvor genannten Aspekten hinsichtlich der PRO-Endpunkte, wurde ergänzend eine MMRM-Analyse für die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Weder für die in der Ereigniszeitanalyse zugunsten von Gefitinib aufgetretenen Funktionsskalen (globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion) noch für die restlichen Funktionsskalen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung der verschiedenen Analysemethoden darlegen, dass sich insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ergibt.

Nebenwirkungen

SUE, UE nach CTCAE Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zeigte sich anhand der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Nachteil von Dacomitinib im 2. Datenschnitt (HR = 1,891 (95 %-KI [1,459; 2,450]), p < 0,0001). Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und auch die erhöhten Ereignisraten der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 führten zu keinem statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich eines Therapieabbruches aufgrund von UE. Die Ergebnisse der progressionsbereinigten Analysen unterschieden sich nicht von denen der Primäranalyse.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Eine Betrachtung der im Studienbericht prädefinierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte lediglich ergänzend, da diese unerwünschten Ereignisse mit besonderem Fokus auf die Intervention Dacomitinib definiert wurden und keine systematische Auswertung zwischen den beiden Behandlungsarmen erlauben. Eine systematische Beurteilung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen erfolgt im Rahmen der Auswertungen nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT), in der die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bei Erreichen der Inzidenzschwelle ebenso erfasst werden.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und *Preferred Term*

Zusammenfassend lässt sich aus den systematischen Auswertungen der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse und *Preferred Term* ableiten, dass sich zwischen den beiden Behandlungsarmen insbesondere Unterschiede in der Häufigkeit der klassentypischen Nebenwirkungen beobachten lassen. Während sich Dacomitinib hinsichtlich der Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (insbesondere eine Diarrhö), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (insbesondere eine Paronychie) und Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (insbesondere eine Dermatitis akneiformis) als nachteilig erweist, konnte für die Systemorganklasse Untersuchungen insgesamt ein ausgewogenes Bild beobachtet werden. Dies ergibt sich aus einer höheren Inzidenz an Gewichtsabnahmen jedoch einem seltenerem Auftreten an Erhöhungen von Leberwerten (ALT, AST) unter Dacomitinib.

Die unter Dacomitinib auftretenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT sind zum größten Teil von nur mildem oder moderaten Schweregrad. Dies wird insbesondere deutlich, wenn man sich die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT betrachtet, die über verschiedene Schweregrade hinweg aufgetreten sind. Während insgesamt jeweils ein hoher Prozentsatz an Patienten ein jeweiliges Ereignis mit jeglichem Schweregrad aufwies, war die Inzidenz mit Zunahme des Schweregrades prozentual stark rückgängig. Berücksichtigt man in diesem Zusammenhang, dass die beiden PTs Diarrhö und Dermatitis akneiformis unter Dacomitinib insgesamt 22,5 % betragen und bei Gefitinib lediglich eine Inzidenz von 0,9 %

aufweisen, so deutet dies darauf hin, dass diese beiden Ereignisse ebenso Ursache für den Unterschied der übergeordneten unerwünschten Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 (64,3 % vs. 43,8 %) sein könnten.

Die klassentypischen Ereignisse einer Diarrhö, Stomatitis, Paronychie oder auch eine Dermatitis akneiformis sind unmittelbar mit Beginn der Behandlung von Dacomitinib aufgetreten. Diese gehörten auch zu den Hauptgründen für eine Dosisreduktion gemäß 1. Datenschnitt: Diarrhö (8,4 %), Stomatitis (2,6 %), Paronychie (16,7 %) und Dermatitis akneiformis (20,3 %). (5)

Die Effektivität und Wirksamkeit der beschriebenen Dosisadjustierungen kann auf Basis von gesonderten Auswertungen anhand der Patienten mit permanenter Dosisreduktion beobachtet werden So zeigte sich im 2. Datenschnitt unabhängig vom Schweregrad ein Rückgang der Inzidenz nach permanenter Dosisreduktion, wie z. B. bei einer Diarrhö (jegliches UE: 89,7 % vor vs. 2,7 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 11,6 % vor vs. 0,7 % nach permanenter Dosisreduktion), einer Dermatitis akneiformis (jegliches UE: 54,1 % vor vs. 0,7 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 17,1 % vor vs. 2,7 % nach permanenter Dosisreduktion) oder einer Paronychie (jegliches UE: 61,0 % vor vs. 14,4 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 9,6 % vor vs. 2,1 % nach permanenter Dosisreduktion).

Dies verdeutlicht, dass zum einen unter der Behandlung mit Dacomitinib vermehrt klassentypische unerwünschte Ereignisse auftreten, die durch eine supportive medikamentöse Therapie gut behandelbar (z. B. Diarrhö, trockene Haut, Stomatitis, Dermatiden) sind und zum anderen durch die Möglichkeit einer sukzessiven Dosisreduktion die Häufigkeit und der Schweregrad der auftretenden unerwünschten Ereignisse reduziert und kontrolliert werden kann. Dies wird vor allem durch die fehlende Signifikanz in den MMRM-Auswertungen zur Symptomatik, dem allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch einmal bekräftigt.

Subgruppenebene

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand von Subgruppenanalysen näher betrachtet. Mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu mittels Interaktionstests bewertet. Beim Vorliegen einer Effektmodifikation $p \leq 0,05$ wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im vorliegenden Modul 4A im Detail beschrieben und berichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 37 Belege für eine Effektmodifikation bei 700 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden, welches einer Inzidenz von 5,3 % entspricht. Unter Berücksichtigung des α von 5 %, ist davon auszugehen, dass ein Großteil der aufgetretenen Effektmodifikationen mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Zufall und ohne tatsächlichen Effekt zu begründen sind. Generell ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Rasse I, Rasse II, ECOG *Performance Status*, Raucherstatus und EGFR-Mutationsstatus auszugehen, da sich innerhalb dieser Subgruppen keine systematischen Effektmodifikationen über die Endpunkte hinweg zeigen. Vielmehr ergibt sich kein klares Muster und das Auftreten der Effektmodifikationen scheint zufälliger Art zu sein. Darüber hinaus exisitiert für die beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass von einem konsistenten Behandlungseffekt zwischen den Ergebnissen der Gesamtpopulation und den Subgruppenanalysen ausgegangen werden kann.

Die nachfolgende Tabelle 4-3 gibt eine Übersicht über die in die Zusatznutzenableitung einbezogenen patientenrelevanten Endpunkte, einschließlich der Feststellung des Ausmaßes Zusatznutzens für die Patientenpopulation a). Die Ableitung des Zusatznutzen im Bereich der unerwünschten Ereignisse erfolgte auf Basis der Ergebnisse auf SOC-Ebene. Die Ergebnisse für die einzelnen PTs, die auch die definierten Inzidenzen überschreiten, werden dargestellt, um aufzuzeigen, auf welche PTs die Ergebnisse in den übergeordneten SOC vor allem zurückzuführen sind.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie ARCHER 1050 auf Basis des 2. Datenschnittes zum 17.02.2017 – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Endpunkt	**Dacomitinib vs. Gefitinib** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Mortalität		
OS	HR: 0,760 [0,582; 0,993]; p = 0,0438	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis**
Morbidität		
PFS – 1. Datenschnitt (29.07.2016)	HR: 0,589 [0,469; 0,739]; p < 0,0001	**Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis**
Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Müdigkeit/ Fatigue		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,924 [0,730; 1,169]; p = 0,4903	
MMRM-Analyse	LS-MD: -1,22 [-10,469; 8,026]; p = 0,795	
Übelkeit/ Erbrechen		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,410 [1,079; 1,842]; p = 0,0104	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,26 [-4,130; 4,646]; p = 0,908	
Schmerzen		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,271 [0,998; 1,617]; p = 0,0433	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,68 [-7,661; 11,012]; p = 0,724	
Dyspnoe		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,017 [0,755; 1,369]; p = 0,9126	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,82 [-9,668; 8,025]; p = 0,855	
Schlaflosigkeit		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,029 [0,786; 1,345]; p = 0,8337	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,83 [-7,613; 9,273]; p = 0,847	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Appetitlosigkeit		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,448 [1,129; 1,858]; p = 0,0027	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,48 [-7,136; 10,101]; p = 0,735	
Obstipation		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,076 [0,806; 1,437]; p = 0,6137	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,16 [-8,584; 8,905]; p = 0,971	
Diarrhö		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 2,340 [1,881; 2,912]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 12,10 [3,499; 20,711]; p = 0,006 Hedges´g: 0,26 [0,075; 0,448]	
Finanzielle Schwierigkeiten		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,931 [0,688; 1,259]; p = 0,6378	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,05 [-7,550; 11,648]; p = 0,675	
Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13		
Dyspnoe		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,866 [0,677; 1,107]; p = 0,2320	
MMRM-Analyse	LS-MD: -1,31 [-10,006; 7,382]; p = 0,767	
Husten		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,737 [0,537; 1,010]; p = 0,0550	
MMRM-Analyse	LS-MD: -2,69 [-11,543; 6,162]; p = 0,551	
Hämoptyse (Bluthusten)		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,086 [0,710; 1,662]; p = 0,7016	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,10 [-2,319; 2,113]; p = 0,927	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Wunder Mund		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 2,563 [2,033; 3,231]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 5,98 [-2,233; 14,194]; p = 0,153	
Dysphagie		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 2,218 [1,711; 2,876]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,35 [-2,044; 6,750]; p = 0,293	
Periphere Neuropathie		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,982 [1,548; 2,538]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 4,73 [-4,283; 13,736]; p = 0,303	
Alopezie		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,552 [1,212; 1,988]; p = 0,0003	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,91 [-3,765; 5,584]; p = 0,702	
Brustschmerzen		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,796 [0,579; 1,094]; p = 0,1507	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,84 [-5,457; 3,773]; p = 0,720	
Schmerzen in Arm/ Schulter		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,074 [0,810; 1,426]; p = 0,6143	
MMRM-Analyse	LS-MD: -5,45 [-10,233; -0,658]; p = 0,026	
Sonstige Schmerzen		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,526 [1,173; 1,987]; p = 0,0011	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,06 [-8,604; 10,716]; p = 0,830	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,338 [1,053; 1,700]; p = 0,0132	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,88 [-5,938; 4,178]; p = 0,733	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30		
Globaler Gesundheitsstatus		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,529 [1,191; 1,964]; p = 0,0006	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,62 [-11,952; 6,704]; p = 0,581	
Körperliche Funktion		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,211 [0,927; 1,580]; p = 0,1531	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,83 [-4,090; 5,743]; p = 0,741	
Rollenfunktion		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,273 [1,005; 1,612]; p = 0,0390	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,30 [-8,012; 10,621]; p = 0,783	
Emotionale Funktion		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,219 [0,909; 1,635]; p = 0,1788	
MMRM-Analyse	LS-MD: -3,14 [-7,787; 1,514]; p = 0,186	
Kognitive Funktion		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,207 [0,954; 1,526]; p = 0,1049	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,71 [-2,019; 7,435]; p = 0,261	
Soziale Funktion		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,251 [0,985; 1,590]; p = 0,0557	
MMRM-Analyse	LS-MD: -1,85 [-10,909; 7,202]; p = 0,688	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	HR: 1,203 [0,835; 1,735]; p = 0,3206	Zusatznutzen nicht belegt
UE CTCAE Grad ≥ 3	HR: 1,891 [1,459; 2,450] ; p < 0,0001	**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR: 1,310 [0,812; 2,114]; p = 0,2661	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,404 [0,836; 2,358]; p = 0,1958	
SOC: Augenerkrankungen		**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 2,025 [1,210; 3,390]; p = 0,0062	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 2,699 [2,168; 3,359]; p < 0,0001	
PT: Diarrhö	HR: 3,124 [2,466; 3,957]; p < 0,0001	
PT: Stomatitis	HR: 3,402 [2,353; 4,920]; p < 0,0001	
PT: Übelkeit	HR: 0,874 [0,581; 1,314]; p = 0,5163	
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 3,258 [1,069; 9,931]; p = 0,0280	
PT: Diarrhö	HR: 2,88*107 [0,000; n. e.]; p = 0,0280	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 5,574 [2,482; 12,518]; p < 0,0001	
PT: Diarrhö	HR: 10,223 [2,388; 43,770]; p = 0,0001	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,213 [0,930; 1,583]; p = 0,1506	
PT: Brustkorbschmerz	HR: 0,566 [0,334; 0,960]; p = 0,0323	
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,667 [0,302; 1,474]; p = 0,3137	
PT: Krankheitsprogression	HR: 0,580 [0,236; 1,425]; p = 0,2294	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,972 [0,521; 1,814]; p = 0,9294	
PT: Krankheitsprogression	HR: 0,561 [0,228; 1,380]; p = 0,2019	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,320 [0,430; 4,054]; p = 0,6260	
PT: Krankheitsprogression	HR: 5,227 [0,627; 43,567]; p = 0,0879	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 3,111 [2,421; 3,997]; p < 0,0001	
PT: Paronychie	HR: 5,878 [4,102; 8,421]; p < 0,0001	
PT: Konjunktivitis	HR: 4,869 [2,439; 9,719]; p < 0,0001	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 3,407 [1,258; 9,229]; p = 0,0105	
PT: Pneumonie	HR: 2,470 [0,479; 12,750]; p = 0,2641	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 4,182 [2,218; 7,886]; p < 0,0001	
PT: Paronychie	HR: 5,818 [1,704; 19,868]; p = 0,0014	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 9,466 [1,210; 74,030]; p = 0,0088	
PT: Pneumonie	HR: 4,914 [0,573; 42,115]; p = 0,1074	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,449 [1,086; 1,933]; p = 0,0110	
PT: Verminderter Appetit	HR: 1,285 [0,905; 1,824]; p = 0,1586	
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,400 [0,331; 5,926]; p = 0,6464	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,393 [0,706; 2,747]; p = 0,3365	
PT: Hypokaliämie	HR: 2,845 [0,916; 8,839]; p = 0,0585	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,806 [0,595; 1,093] ; p = 0,1641	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT: Rückenschmerzen		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
PT: Rückenschmerzen	HR: 0,410 [0,233; 0,723]; p = 0,0015	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,140 [0,795; 1,633]; p = 0,4754	
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,325 [0,083; 1,273]; p = 0,0901	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,674 [0,431; 1,054]; p = 0,0820	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,330 [1,018; 1,737]; p = 0,0352	
PT: Husten	HR: 0,939 [0,620; 1,422]; p = 0,7662	
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,544 [0,699; 3,409] p = 0,2787	
PT: Pleuraerguss	HR: 2,044 [0,395; 10,579]; p = 0,3840	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,514 [0,713; 3,216]; p = 0,2775	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,487 [0,166; 1,430]; p = 0,1812	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 2,267 [1,826; 2,814]; p < 0,0001	
PT: Dermatitis akneiformis	HR: 2,500 [1,819; 3,436]; p < 0,0001	
PT: Trockene Haut	HR: 1,740 [1,160; 2,610]; p = 0,0066	
PT: Alopezie	HR: 2,023 [1,279; 3,201]; p = 0,0021	
PT: Pruritus	HR: 1,440 [0,916; 2,261]; p = 0,1116	
PT: Ausschlag	HR: 1,595 [0,963; 2,640]; p = 0,0665	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 14,465 [5,823; 35,935]; p < 0,0001	
PT: Dermatitis akneiformis	HR: 3,23*107 [0,000; n. e.]; p < 0,0001	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 8,12*107 [0,000; n. e.]; p = 0,0049	
SOC: Untersuchungen		
Da die PT in der SOC in ihrer medizinischen Genese sehr unterschiedlich sind, erfolgt in diesem Fall die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse in den PT.		
SOC: Untersuchungen – PT: Gewichtsabnahme		**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
PT: Gewichtsabnahme	HR: 1,802 [1,198; 2,712]; p = 0,0041	
SOC: Untersuchungen –- PT: Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
PT: Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht	HR: 0,421 [0,294; 0,602]; p < 0,0001	

Endpunkt		**Dacomitinib vs. Gefitinib** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %			
	PT: Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht	HR: 0,092 [0,021; 0,395]; p < 0,0001	
SOC: Untersuchungen – PT: Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht			**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %			
	PT: Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht	HR: 0,441 [0,305; 0,638]; p < 0,0001	

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life-5 Dimensions*-Fragebogens; HR: *Hazard Ratio*; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Squares Mean Difference*; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Analyse auf SOC-Ebene

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Nutzendossier wurde der Zusatznutzen von Dacomitinib für die Patientenpopulation a) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gefitinib bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, bewertet.

Für die Zulassungsstudie ARCHER 1050 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingeschätzt. Die vorliegende Evidenz für die Endpunkte des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens können als ein Hinweis sowie für die Endpunkte zur Symptomatik, dem allgemeinen Gesundheitszustand, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen aufgrund des offenen Studiendesigns als ein Anhaltspunkt gewertet werden.

In der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen, die eine Erstlinientherapie erhalten, ist unter Berücksichtigung der fortbestehenden hohen Mortalität trotz Zulassung zielgerichteter TKI-Therapien, die statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um mediane 7,3 Monate unter Dacomitinib in der Studie ARCHER 1050 besonders hervorzuheben. Diese entspricht gleichzeitig einer klinisch bedeutenden Reduktion des Mortalitätsrisikos um 24,0 % gegenüber Gefitinib, welcher einer der derzeitigen Therapiestandards darstellt. Folglich weist Dacomitinib eine bisher noch nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einem TKI auf.

Zudem zeigt Dacomitinib eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Endpunktes Progressionsfreies Überleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Gefitinib. Somit konnte eine Krankheitsprogression statistisch signifikant um 5,5 Monate hinausgezögert werden, wobei sich unter Dacomitinib eine Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 41,1 % ergab.

Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren Dacomitinib und Gefitinib unter Berücksichtigung der durchgeführten Analysen insgesamt vergleichbar. Zwar war unter Dacomitinib vereinzelt ein kurzfristiger Anstieg der Symptomatik bzw. eine kurzfristige Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund von unmittelbar nach der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen zu beobachten, jedoch konnten diese durch sukzessive Dosisreduktion und supportiver Behandlung gut kontrolliert werden. So ergaben sich über den zeitlichen Verlauf aller Studienvisiten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Symptomatik (EORTC QLQ-C30/ LC13), dem allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30). Dabei ist hervorzuheben, dass trotz Dosisreduktionen beim OS und PFS weiterhin ein günstiger Verlauf zu verzeichnen war.

In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse war insbesondere ein erhöhtes Auftreten an vermehrt klassentypischen unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise eine Diarrhö, festzustellen. Diese wiesen gemäß Kaplan-Meier-Kurven vor allem ein sehr frühzeitiges Auftreten nach Behandlungsbeginn unter Dacomitinib auf und waren zudem einer der Hauptgründe für den hohen Anteil (64,3 %) an permanenten Dosisreduktionen. Da diese Ereignisse unmittelbar mit Initiierung der Behandlung aufgetreten sind, spiegeln die Auswertungen maßgeblich die Gründe für eine Dosisreduktion wieder, jedoch nicht deren Entwicklung nach Dosisreduktion. So schreibt die Fachinformation von Dacomitinib genaue Handlungsanweisungen für eine mögliche sukzessive Dosisreduktion vor und legt zudem eine Behandlungsempfehlung sowie ein gesondertes Dosisreduktionsschema für einige spezifisch auftretende UEs dar.

Die Effektivität der beschriebenen Dosisadjustierungen kann im Rahmen der ARCHER 1050-Studie bei Betrachtung des Auftretens an UEs nach durchgeführter Dosisreduktion beobachtet werden. So zeigte sich unabhängig vom Schweregrad ein Rückgang der Inzidenz nach permanenter Dosisreduktion, wie z. B. bei einer Diarrhö (jegliches UE: 89,7 % vor vs. 2,7 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 11,6 % vor vs. 0,7 % nach permanenter Dosisreduktion), einer Dermatitis akneiformis (jegliches UE: 54,1 % vor vs. 0,7 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 17,1 % vor vs. 2,7 % nach permanenter Dosisreduktion) oder einer Paronychie (jegliches UE: 61,0 % vor vs. 14,4 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 9,6 % vor vs. 2,1 % nach permanenter Dosisreduktion). Dies verdeutlicht, dass mittels der in der Fachinformation beschriebenen Dosisadjustierungen eine effektive Möglichkeit zur Reduktion von UEs in ihrer Häufigkeit und in ihrem Schweregrad vorliegt und folglich das Auftreten der UEs kontrollierbar ist. Darüber hinaus sind die auftretenden UEs durch eine supportive medikamentöse Therapie gut behandelbar (z. B. Diarrhö, trockene Haut, Stomatitis, Dermatiden) und es liegen unter anderem für kutane Nebenwirkungen wirksame Empfehlungen eines klaren Behandlungsmanagements (Stufe 1: Allgemeinmaßnahmen/ prophylaktische Maßnahmen, medikamentöse Prophylaxe EGFR-Inhibitor-induzierter Hautveränderungen; Stufe 2: Basistherapie [durch den primär behandelnden Arzt]; Stufe 3: erweiterte Therapie und Diagnostik [in der Regel durch den Dermatologen]) auf Basis eines deutschen Expertengremiums vor.

Zusammenfassend zeigt sich, dass Dacomitinib eine sehr gut wirksame Substanz ist, die zum einen das Leben der Patienten deutlich verlängert und zum anderen eine Krankheitsprogression signifikant hinauszögert. Zwar treten unter Dacomitinib anfänglich vermehrt UEs auf, welche jedoch insgesamt gut handhabbar und kontrollierbar sind und sich über den Studienverlauf vergleichbar mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gefitinib zeigen. Darüber hinaus bietet Dacomitinib ein in der Fachinformation beschriebenes wirksames sukzessives Dosisreduktionsschema, welches eine Reduktion der Inzidenz und des Schweregrades an auftretenden UEs ermöglicht. Dies bestätigt sich zum einen durch die fehlende Signifikanz im kontinuierlichen Verlauf (ergänzende MMRM-Analyse) zur Symptomatik, dem allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum anderen durch eine zur ZVT vergleichbare Abbruchrate aufgrund

von UE. Folglich geht eine mögliche Dosisreduktion unter Dacomitinib mit einem deutlich verbesserten Sicherheitsprofil bei gleichbleibender Wirksamkeit (OS und PFS) einher.

In der **Zusammenschau** ergibt sich insbesondere durch die positiven Effekte der Überlebensverlängerung sowie der Hinauszögerung einer Krankheitsprogression bei einem typischen Nebenwirkungsprofil der EGFR-TKI, das mit Dosismodifikationen und unterstützenden Therapien behandelt werden kann, insgesamt ein **Hinweis** für einen **geringen Zusatznutzen** für Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib. Eine sorgfältig geplante Behandlungsstrategie bei der Diagnose kann somit den Patienten im Anwendungsgebiet einen möglichst langen Erhalt einer zielgerichteten Therapie ermöglichen.

Hinsichtlich der Patientenpopulation b) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.) sieht die EMA ebenfalls ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, da sie diese Patienten nicht von der Zulassung ausgenommen hat. Dacomitinib bietet also auch für diese Teilpopulation einen Nutzen, der aufgrund der methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung allerdings nicht gezeigt werden kann. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A lautet folgendermaßen:

Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte besteht in der Zielpopulation für die Behandlung mit Dacomitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Gefitinib in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit den EGFR-aktivierenden Mutationen L858R oder del19 (Patientenpopulation a)) sowie gegenüber der ZVT einer patientenindividuellen Therapie bei anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19 (Patientenpopulation b))?

<u>Patientenpopulation</u>

Die relevante Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-aktivierenden Mutationen, die eine Erstlinientherapie erhalten.

Im Dossier werden die folgenden Patientenpopulation betrachtet:

a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.

Intervention

Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Dacomitinib entsprechend der Fachinformation. (1)

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2017-B-191) (3) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entsprechend wird im vorliegenden Modul 4A der Zusatznutzen gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt:

- Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib

Mit Beschlussfassung und Veröffentlichung der Tragenden Gründe zu Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; Vorgangsnummer: 2018-07-15-D-369) vom 17.01.2019 ergab sich seitens des G-BA eine Änderung der ZVT. Diese berücksichtigt eine Differenzierung nach den verschiedenen EGFR-Mutationstypen, woraus sich die beiden nachfolgenden Patientenpopulationen und zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben: (2)

a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19:

- Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib

Pfizer wählt für die Patientenpopulation a) Gefitinib als ZVT aus. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dabei der Auswahl aus mehreren Therapieoptionen (Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib), die der G-BA zur Auswahl gestellt hat. (3)

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19:

eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib,

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

  und

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten.

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
  - Bewertung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13
  - Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse mit einem *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad ≥ 3
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
    - Schleimhautentzündung (PT)
    - Diarrhö und assoziierte Nebenwirkungen (Cluster)
    - Hautausschlag/ Dermatitis akneiformis (Cluster)
    - sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)
    - Stomatitis (Cluster)
    - leberbezogene Laboruntersuchungen (Cluster)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
    - Lungenembolie (PT)
    - tiefe Beinvenenthrombose (PT)
    - Atemnot oder –fehler (PT)
    - Dyspnoe (mit Ausnahme einer Dyspnoe aufgrund einer interstitiellen Lungenerkankung [ILD]) (PT)
- Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 %
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %
- Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 %
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %

Studientyp

Die Bewertung erfolgt anhand von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT).

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.

Tabelle 4-4:Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den EGFR-aktivierenden Mutationen L858R oder del19 zur Erstlinienbehandlung	Studienpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation zu Dacomitinib (1)
2	**Intervention**[a]	Therapie mit Dacomitinib gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Dacomitinib	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie**	Gefitinib	Keine Therapie Gefitinib	Vom G-BA festgelegte ZVT (3)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Nicht patienten-relevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß 1. Abschnitt – Bewertung des Zusatznutzens – 2. Titel § 5 Absatz 2 VerfO mit Stand vom 06. Juli 2018 (4) Nebenwirkungen zur Schadensabwägung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	nicht eingeschränkt	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen werden in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1, 4.3.1.3.1.2, 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.1.4 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-5:Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung von randomisierten kontrollierten Studien – Patientenpopulation b) (andere aktivierende EGFR-Mutationen als L858R oder del19)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen EGFR-aktivierenden Mutationen als L858R oder del19 zur Erstlinienbehandlung	Studienpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation zu Dacomitinib (1)
2	**Intervention**[a]	Therapie mit Dacomitinib gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Dacomitinib	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie**	Patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von: • Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, • Cisplatin in Kombination mit einem Dritt-generationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinations-behandlung).	Keine patientenindividuelle Therapie	Vom G-BA festgelegte ZVT (2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Nicht patienten-relevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß 1. Abschnitt – Bewertung des Zusatznutzens – 2. Titel § 5 Absatz 2 VerfO mit Stand vom 06. Juli 2018 (4) Nebenwirkungen zur Schadensabwägung
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	**Studiendauer**	nicht eingeschränkt	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine umfassende, systematische bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Dacomitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Dacomitinib im Anwendungsgebiet *„[…] Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).“* erfolgte am 20.03.2019 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- *Cochrane*
- MEDLINE
- EMBASE

Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Intervention und des Studientyps (bei MEDLINE und EMBASE) zusammen. Für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien wurden validierte Filter verwendet. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht und es wurde auch keine sprachliche Einschränkung vorgenommen. Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe findet sich in Anhang 4-A, Abschnitt 4-A1.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 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.

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte am 20.03.2019 in folgenden Registern:

- *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov)
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO (ICTRP; http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx)
- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR; http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search)
- PharmNet.Bund-Portal (https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Tabelle 4-4 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/ *Abstract*-Ebene und anschließend auf Volltext-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) getrennt für die Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b) bewertet. Eine Selektion der Literaturrecherche und Studienregistersuche für die Patientenpopulation b) fand trotz Änderung der ZVT zwei Tage nach Durchführung der Suchen auf dem gleichen Datensatz statt, da die Suche das vollständige Anwendungsgebiet zu Dacomitinib abdeckte und folglich beide Teilpopulationen einschließt. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden.

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 der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F sowohl anhand der Angaben zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene als auch anhand von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene. Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene werden, wie für randomisierte Studien gefordert, die folgenden Aspekte geprüft:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Basierend auf der Prüfung der Einzelaspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass die

Ergebnisse durch potenziell verzerrende Aspekte nicht in ihrer Grundaussage verändert wurden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wird für jeden Endpunkt basierend auf der Prüfung der Einzelaspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann wiederum ausgegangen werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass die Ergebnisse durch potenziell verzerrende Aspekte nicht in ihrer Grundaussage verändert wurden.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens von Dacomitinib wird vorgenommen und in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgt anhand des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements. Es wird gemäß Dossiervorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein *Flow-Chart* erstellt.

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

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

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.

Patientencharakteristika

Die Patienten wurden im vorliegenden Modul 4A anhand der im Folgenden gelisteten demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika (siehe Tabelle 4-6) beschrieben.

Tabelle 4-6:Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	**Statistische Maße und Strata**
Demographische Charakteristika	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD) Median (Min – Max)
Altersgruppe	n (%) < 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Region	n (%) Europa Italien Polen Spanien Asien China Hong Kong Japan Korea

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)	
Rasse	n (%) Weiß Schwarz Asiatisch Japanisch Chinesisch Sonstig ostasiatisch
Raucherstatus	n (%) Nichtraucher (niemals) Ehemalige Raucher Raucher
Gewicht (kg)	Mittelwert (SD) Median (Min – Max)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
ECOG Status	n (%) 0 1
EGFR-Mutation	n (%) Exon-19-Deletion mit T790M-Mutation ohne T790M-Mutation L858R-Mutation in Exon 21 mit T790M-Mutation ohne T790M-Mutation
Anzahl Zielläsionen zu Beginn	n (%) 0 1 2 3 4 5 > 5 Unbekannt
Anzahl involvierter Erkrankungslokalisationen	n (%) 0 1 2 3 4 ≥ 5 Unbekannt

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Krankheitsspezifische Charakteristika (Fortsetzung)	
Zeitspanne seit der histopathologischen Diagnose (Monate)	Mittelwert Median (Min – Max) Nicht spezifiziert (n) Unbekannt/Fehlend
Vorherige Krebsbehandlung	n (%) Chirurgischer Eingriff Nein Ja Strahlentherapie Nein Ja Systemische Therapie Nein Ja Platinbasierte Therapie Anzahl Behandlungsregime 0 1
Krankheitsstadium bei Screening	n (%) Stadium IIIB Stadium IV Unbekannt
Abkürzungen: ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Nicht spezifiziert; n: Anzahl Patienten mit Charakteristikum; SD: Standardabweichung	

Datenschnitte, Analysepopulationen und Analysen der Zulassungsstudie ARCHER 1050

Datenschnitte

Für die Studie ARCHER 1050 liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt vom 29.07.2016:
    - Geplante finale Analyse des primären Endpunkts PFS nach Eintreten von mindestens 256 Ereignissen gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges verblindetes Review-Komitee
- 2. Datenschnitt vom 17.02.2017:
    - Finale Analyse zum Gesamtüberleben bei Vorliegen von insgesamt 220 Todesfällen.

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Auswertungen basieren auf dem letzten verfügbaren Datenschnitt vom 17.02.2017. Dieser Datenschnitt enthält mehr Informationen und lässt eine dem aktuellsten Stand entsprechende Bewertung zu. Eine Ausnahme bilden die Ergebnisse zum primären Endpunkt PFS, welche bereits im 1. Datenschnitt als finale Analyse vorlagen.

Als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens wird der 2. Datenschnitt betrachtet. Eine Darstellung der Ergebnisse für den 1. Datenschnitt findet daher im Ergebnisteil (Abschnitt 4.3) lediglich supportiv in primär tabellarischer Form für die jeweilige Primäranalyse statt.

Für alle Endpunkte, einschließlich der *Patient Reported Outcomes* (PRO) (EORTC QLQ-C30/ LC13 und EQ-5D VAS), stellen Ereigniszeitanalysen die primäre Auswertungsmethode dar, so dass in diesen Auswertungen alle bis zum Datenschnitt gesammelten Daten einbezogen werden. Für die PRO-Endpunkte werden darüber hinaus MMRM-Analysen berichtet, um die Entwicklung sowie den Verlauf der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des gesamten Studienzeitraums adäquat abbilden zu können. Letztere Auswertungen sind als „supportive Analysen“ gekennzeichnet.

Analysepopulationen

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der Studie ARCHER 1050 gemäß statischem Analyseplan (*Statistical Analysis Plan*, SAP) basierend auf der ITT-Population und die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *Safety*-Population. Lediglich die Analysen zur krankheitsbedingten Symptomatik, dem allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auf Basis der PRO-*Evaluable*-Population durchgeführt. (5)

Die verschiedenen Populationen waren wie folgt definiert:

ITT-Population

Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Safety-Population

Die *Safety*-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und wird in den Behandlungsgruppen entsprechend dem Erhalt der Studienmedikation analysiert.

PRO-Evaluable-Population

Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zu *Baseline* als auch mindestens eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt.

Primäranalysen

Die Ereigniszeitanalyse stellt für jede der Nutzendimensionen die primäre Auswertungsmethode dar:

- OS, PFS
    - Ereigniszeitanalysen
- PRO-Endpunkte
    - Ereigniszeitanalysen unter Berücksichtigung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung
- *Safety*-Endpunkte
    - Ereigniszeitanalysen
    - Zusätzliche dichotome Betrachtungsweise auf Basis der Inzidenzen

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen dienen vor allem der Überprüfung der Robustheit des Therapieeffektes und umfassen:

- Das Vorliegen einer Verschlechterung in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten wird als Ereignis gewertet (PRO-Endpunkte)
- Betrachtung unerwünschter Ereignisse unter Einbeziehung von Ereignissen, die als Progression der Erkrankung gesehen werden

Eine ausführliche Beschreibung der durchgeführten Sensitivitätsanalysen kann Abschnitt 4.2.5.4 entnommen werden.

Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen werden zwar in die Gesamtableitung zum Zusatznutzen einbezogen, jedoch nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Supportive Analysen

Als supportive Analysen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzende Analysen verstanden, die z. B. weitere medizinische Aspekte des Therapieeffektes beleuchten bzw. den Behandlungseffekt über den Studienverlauf darstellen. Diese umfassen:

- 1. Datenschnitt vom 29.07.2016
- Analysen der PRO anhand eines MMRM

Darstellung der Ergebnisse

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA, Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen.

Die Darstellung der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte einschließlich der Beschreibung der Operationalisierung und des Verzerrungspotenzials erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1. Berücksichtigt werden die in Tabelle 4-7 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-7: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	• Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	• Progressionsfreies Überleben (PFS) • Krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 • Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 • Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Bewertung der gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Lebensqualitätsskala des EORTC QLQ-C30
Nebenwirkungen	• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 (einschließlich progressionsbereinigter Auswertung) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (einschließlich progressionsbereinigter Auswertung) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse o Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ▪ Schleimhautentzündung (PT) ▪ Diarrhö und assoziierte Nebenwirkungen (Cluster) ▪ Hautausschlag/ Dermatitis akneiform (Cluster) ▪ sonstige Hauttoxizitäten (Cluster) ▪ Stomatitis (Cluster) ▪ leberbezogene Laboruntersuchungen (Cluster) o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ▪ Lungenembolie (PT) ▪ tiefe Beinvenenthrombose (PT) ▪ Atemnot oder –fehler (PT) ▪ Dyspnoe (mit Ausnahme einer Dyspnoe aufgrund einer interstitiellen Lungenerkankung [ILD]) (PT) o Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %

Nutzendimension	Endpunkte
	o Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % o Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analog Scale*; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Auswertungen der Endpunkte

Time-to-Event-Endpunkte

Für diese Endpunkte wurden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben (Ereigniszeitanalyse). Der Behandlungseffekt wurde als *Hazard Ratio* mit einem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert angegeben (*Cox-Proportional Hazard-Modell* stratifiziert nach der Rasse [japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch] und EGFR-Mutationsstatus [Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21]). Als Testverfahren zur Bestimmung der p-Werte kommt der *Log-Rank*-Test zur Anwendung (zweiseitig, stratifiziert nach den schon genannten Parametern). Sofern die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht wurde, wurde in diesem Fall n. e. in die entsprechende Zelle eingefügt. Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und stratifiziert nach den Behandlungsarmen, inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt.

Verlaufsbeobachtungen

Wenn für kontinuierliche Endpunkte (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS), die jeweils zu Studienbeginn, zu den Studienvisiten und am Studienende erhoben wurden, auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden für diese Endpunkte *Time-to-Deterioration* (TTD)-Analysen (Zeit bis zur Verschlechterung) durchgeführt. Die Relevanzschwellen und deren Validität des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS sind im untenstehenden Abschnitt dargestellt.

Ergänzend werden für diese Endpunkte supportive MMRM-Analysen durchgeführt und tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn (*Baseline*) und -ende sowie die Differenz (Δ) zwischen Endwert (*End of Treatment*, EOT) und Ausgangswert (*Baseline*) mittels Standardfehler (SE) pro Behandlungsgruppe dargestellt. Der Behandlungseffekt wurde durch

die *Least Square Mean Difference* (LS-MD) zwischen den Behandlungsgruppen mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert quantifiziert. Die Einschätzung der klinischen Relevanz eines möglichen Gruppenunterschiedes wurde anhand des *Hedges´g* vorgenommen. In Anlehnung an das aktuelle Methodenpapier 5.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde ein Effekt als klinisch relevant eingestuft, sofern das Konfidenzintervall vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von ± 0,2 lag. (6)

Im klinischen Studienbericht zur ARCHER 1050 und im vorliegenden Dossier wurde bei der Berechnung der gemischten Modelle für wiederholte Messungen (MMRM) unterschiedlich vorgegangen. Die Variable „Zeit“ wurde im Dossier anders als im Studienbericht nicht als kontinuierliche, sondern als kategoriale Variable in das MMRM-Modell einbezogen.

Da das Modell im Dossier auf Daten aus einem reiferen Datenschnitt angewendet wurde als im klinischen Studienbericht, konnten die Daten zum Behandlungsende und aus der Nachbeobachtung mit einbezogen werden. Durch die oben genannten Änderungen im Modell konnte eine verbesserte Modellanpassung (*Model Fit*) für den späteren Datenschnitt erreicht werden. Weiterhin verbessert die Einbeziehung der „Zeit“ als kategoriale Variable, im Gegensatz zum im Studienbericht gewählten Modell, die Übereinstimmung zwischen beobachteten und vorausgesagten Werten deutlich.

Dichotome Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch das *Odds Ratio* (OR), das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt (*Cochrane-Mantel-Haenszel*-Test stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF [japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch] und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung [Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21]). Im Falle, dass in mindestens einer Behandlungsgruppe keinerlei Ereignisse bezüglich des betrachteten Endpunktes aufgetreten sind, wurde keine Kontinuitätskorrektur durchgeführt. Falls die Anzahl der Ereignisse für beide Behandlungen gleich 0 ist, könnte die ARR = 0 formal berechnet werden. Falls die Anzahl der Zensierungen für beide Behandlungen gleich 0 ist, könnte die ARR = 0 und das RR = 1 formal berechnet werden.

Bei Vorliegen fehlender Beobachtungen ist die verwendete SAS-Prozedur PROC FREQ jedoch bzgl. der Berechnung dieser Parameter limitiert, so dass die Parameter in den beschriebenen Fällen nicht berechnet wurden. Aufgrund der geringen Aussagekraft der betreffenden Parameter wurde in diesen Fällen nur n. e. (*not evaluable*, nicht auswertbar) dargestellt und auf eine manuelle Nachberechnung der Parameter und KI verzichtet. Gleiches gilt für den Fall von 0 Ereignissen für die Behandlung mit Dacomitinb, bei welchem ebenso statt OR = 0 und RR = 0 lediglich n. e. angegeben wird.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache.

Validität

Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben der Patienten) und dem damit einhergehenden Fehlen von methodisch bedingter Unschärfe gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevanter Endpunkt. (6) Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Das PFS gemäß verblindetem unabhängigem radiologischem zentralem (*independent radiologic central*; IRC) Review wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nach RECIST Version 1.1, bewertet anhand eines IRC-Review oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. Für diesen Endpunkt musste nur die Krankheitsprogression durch das IRC bestätigt werden. Der IRC-Review wurde von mindestens 2 unabhängigen radiologischen Experten und einem weiteren radiologischen Experten bei abweichenden Meinungen durchgeführt.

Validität

Das PFS ist ebenso wie das Therapieansprechen ein früher Indikator für einen möglichen Behandlungserfolg des Patienten und ermöglicht eine Beurteilung des Nutzens ohne potenzielle Beeinflussung von Folgetherapien, die erst nach der Krankheitsprogression verabreicht werden. (7) Die Bewertung der Progression erfolgt entsprechend der Leitlinien der *European Medicines Agency* (EMA) und der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) anhand von etablierten Kriterien nach RECIST Version 1.1. (8, 9, 7) Darüber hinaus wird die

Beurteilung einer Krankheitsprogression von einem verblindeten IRC vorgenommen, wodurch eine unabhängige Bewertung des Endpunktes gewährleistet wird und diese ebenso als valide zu beurteilen ist.

Patientenrelevanz

Eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch die medikamentöse Therapie bedeutet für Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Regel mindestens die Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Die zytostatische Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms – sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei vorbehandelten Patienten – dient gemäß der S3-Leitlinie ausdrücklich nicht nur dem Ziel der Lebensverlängerung, sondern auch der Kontrolle bzw. Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik. (10) Wenn durch die Therapie das Auftreten von progressionsassoziierten Symptomen, wie beispielsweise das Wachstum von schmerzhaften Knochenmetastasen, verzögert wird, so ist dies für den Patienten unmittelbar relevant. (11, 12) Eine Verzögerung des Tumorprogresses kann die tumorassoziierte Symptomatik vermindern oder herauszögern und die Patientenautonomie, d. h. über alle Behandlungen und Therapien selber zu entscheiden, ihnen zuzustimmen oder sie abzulehnen, sichern. Es erscheint also nahe liegend, dass es in Bezug auf die Verbesserung oder Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes für die Patienten von Vorteil ist, wenn das progressionsfreie Überleben verlängert wird. Patienten mit Lungenkarzinom erleiden im Vergleich zu anderen Krebspatienten die höchste Belastung durch Symptome und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. (13, 14) Auch die S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms konstatiert, dass bei Lungenkarzinompatienten mit Fernmetastasen oder einer nicht kurativen Behandlung neben dem Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität die Symptomfreiheit im Vordergrund steht und ein symptomatischer Progress zu vermeiden ist. (10) Bei dieser Tumorerkrankung ist dies nur durch regelmäßige Kontrolle des Progresses durch bildgebende Verfahren erreichbar. Aus diesem Grund ist das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom als patientenrelevant zu erachten.

<u>Mögliche Symptome durch Progress bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom:</u>

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung steigt die Prävalenz von Symptomen. Bis zu 80 % der Patienten leiden dann an Atemnot, Husten oder Schmerzen, etwa 80 % berichten von Appetitlosigkeit und mehr als 40 % von Bluthusten. Die Symptome Müdigkeit, Atemnot, Schmerzen und Appetitlosigkeit werden von Patienten besonders häufig als intensiv und belastend bewertet. (15)

Im Rahmen der Progression des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms können sowohl neue Metastasen auftreten, als auch bereits bestehende Metastasen progredient werden bzw. es kann sich ein nicht resektabler Primärtumor weiter vergrößern. Dies kann mit der Zunahme von Symptomen einhergehen und Interventionen notwendig machen, die den Patienten zusätzlich belasten können. Die klinischen Initialsymptome des NSCLC werden einerseits

durch den Primärtumor verursacht, sind also Folge der intrathorakalen Tumorausbreitung, die durch die Okklusion von Atemwegen, einer Beteiligung von Gefäßstrukturen, von nervalen Strukturen oder von angrenzenden Organen zu erklären sind. Andererseits können im Krankheitsstadium der Metastasierung entsprechend der Lokalisation der Metastasen weitere Symptome auftreten. Metastasen des Lungenkarzinoms sind besonders häufig in den Knochen, der Leber, den Nebennieren, im Gehirn, der Lunge, der Pleura und im Rückenmark zu finden. (16) Eine Darstellung der assoziierten Symptomatik und Konsequenz für die betroffenen Patienten soll im Folgenden exemplarisch am Beispiel von Knochenmetastasen und Pleurametastasen dargestellt werden:

Knochenmetastasen treten bei etwa 30 % bis 60 % aller Lungenkarzinompatienten im Verlaufe der Erkrankung auf, sind besonders schmerzhaft und können erhebliche Knochenschädigungen und Lähmungen verursachen. (17) Unter den sogenannten Skelett-bezogenen Ereignissen werden beispielsweise Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Myelonkompressionen und tumorinduzierte Hyperkalzämie zusammengefasst. Knochenmetastasen machen oft weitere Interventionen erforderlich, hauptsächlich Radiotherapie oder auch Operationen zur Korrektur von Frakturen und Deformierungen des Knochens und erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass Opioidanalgetika verabreicht werden müssen. (10) Das ist für die Patienten zusätzlich belastend und mit weiteren Nebenwirkungen bzw. Risiken verbunden. Diese Skelett-bezogenen Ereignisse können darüber hinaus die Mobilität und somit die Autonomie des Patienten erheblich einschränken, vermindern die Lebensqualität und sind auch mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert. (18, 19)

Pleurametastasen bedingen eine meist ausgeprägte pleurale Schmerzsymptomatik sowie einen malignen Pleuraerguss mit Atemnot und der Notwendigkeit von wiederholten Punktionen oder einer Pleurodese. Pleuraergüsse kommen im Verlauf der Erkrankung bei bis zu 50% der Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom vor. (20) Pleuraergüsse bei Patienten mit metastasiertem NSCLC sind mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert. (21)

Die S3-Leitlinie sieht als Therapieziel im palliativen Stadium regelmäßige Nachsorge-Untersuchungen vor, um dem symptomatischen Progress zuvor zu kommen:

Aus den oben genannten Beispielen wird deutlich, dass Progression beim metastasierten Lungenkarzinom zu vielfältigen, individuell unterschiedlichen Symptomen führen kann. Aus diesem Grund empfiehlt die S3-Leitlinie:

„Bei Patienten mit Fernmetastasen oder nicht kurativer Behandlung ***stehen Symptomfreiheit und der Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität im Vordergrund****.“*

„Regelmäßige Kontrollen müssen erfolgen, um eine akute Symptomatik, die einer Intervention (bronchologische Intervention; palliative Radiotherapie; palliative Operation) bedarf, ***frühzeitig*** *zu erkennen. Für alle Patienten mit Lungenkarzinomen muss der Zugang zu den oben genannten Techniken und Verfahren zeitnah gewährleistet sein“*

und empfiehlt weiterhin ausdrücklich:

„Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, ***um eine die Lebensqualität kompromittierende Symptomatik frühzeitig zu erkennen und zu behandeln*** *(Empfehlungsgrad B).“*

Zur Nachsorge im metastasiertem Stadium sagt die S3-Leitlinie:

„Nach einer palliativen Therapie sollten Ansprechen, Nebenwirkungen und Beschwerdebild einen Monat nach Abschluss der Behandlung durch das den Patienten betreuende Team evaluiert werden. Als Basis sind dabei Anamnese, körperliche Untersuchung, eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax und je nach Beschwerdebild geeignete bildgebende Verfahren durchzuführen. Danach sollten festgelegte Wiedervorstellungen mindestens alle 3 Monate erfolgen. Bei Patienten mit der Option auf weitere Therapien ist eine Verkürzung der Nachsorgeintervalle auf 6 bis 8 Wochen sinnvoll. Hier sollten dann geeignete Untersuchungsverfahren ***zur rechtzeitigen Erfassung eines Progresses der Erkrankung*** *durchgeführt werden.“ (Empfehlungsgrad D).*

Aus den Empfehlungen der S3-Leitlinie geht somit eindeutig hervor, dass zum Erreichen des Therapiezieles Symptomfreiheit durch rechtzeitige Erfassung des Progresses die Ermittlung der Progressionsfreiheit mit Hilfe bildgebender Verfahren valide ist und somit auch der damit erfassbare Endpunkt PFS als patientenrelevant erachtet werden kann. (10)

Zusätzlich umfasst der Endpunkt progressionsfreies Überleben bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom die folgenden weiteren patientenrelevanten Aspekte:

a) Die unabhängige Erhebung und Berücksichtigung des PFS hat zusätzlich zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und Symptomatik eine Daseinsberechtigung, die sich auch in der Objektivität der Endpunkterhebung begründet. Durch den unabhängigen verblindeten Review der Bildgebung wird aufgrund der geringeren Verzerrung einerseits die Aussagekraft erhöht, andererseits kann so ein, für den Patienten belastender symptomatischer Progress frühzeitig, also vor dem Auftreten Progress assoziierter Symptome, erkannt werden.

b) Eine Untersuchung bei Patienten mit NSCLC (n = 89) zeigte, dass eine Verlängerung des PFS neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde. (22) Auch eine weitere aktuelle Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV kommt zu dem Ergebnis, dass unabhängig voneinander die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind. (23)

Aufgrund der angeführten Argumentation ist das progressionsfreie Überleben per se für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Krankheitsbedingte Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Zur Darstellung der krankheitsbedingten Symptomatik wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) herangezogen. Angaben zur Operationalisierung, der Validität des Fragebogens sowie zur Patientenrelevanz werden im nächsten Abschnitt unter „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mit dem EORTC QLQ-C30 gemeinsam beschrieben.

Die Symptomenskalen des EORTC QLQ-C30 („Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Atemnot“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Durchfall“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“) werden der Nutzendimension Morbidität zugeordnet und folglich in Abschnitt 4.3 unter Morbidität dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-LC13 stellt ein ergänzendes Modul zum EORTC QLQ-C30 dar, welches die lungenkrebsspezifische Symptomatik bei Krebspatienten erhebt. Der Fragebogen umfasst insgesamt 13 Fragen zu den zehn Symptomen Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/ Schulter bzw. sonstige Schmerzen (siehe Tabelle 4-8), welche der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet, die zur Auswertung auf eine Skala von 0 und 100 transformiert werden. Negative Veränderungen vom Ausgangswert zeigen analog zur QLQ-C30 erhobenen Symptomatik eine Verbesserung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik an.

Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst zu Studienbeginn (am ersten Tag des ersten Therapiezyklus), an Tag 8 und Tag 15 des ersten Therapiezyklus, zu jedem weiteren Zyklusbeginn, zu Studienende (bzw. bei Studienabbruch) vor der Abschlussvisite sowie zur *Follow-up* Visite nach Behandlungsende (28 bis 35 Tage nach der Visite zu Studienende) ausgefüllt.

Da das ergänzende Modul EORTC QLQ-LC13 ausschließlich Symptomskalen umfasst, werden diese in Abschnitt 4.3 unter der Nutzendimension Morbidität dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3)

Validität

Der EORTC QLQ-LC13 ist als ergänzendes Modul zum EORTC QLQ-C30 ein indikationsspezifisch validiertes Instrument zur Erhebung der lungenkrebsbedingten Symptomatik (24), welches bereits mehrfach durch den G-BA zur Bewertung des Gesundheitszustandes von NSCLC-Patienten in unterschiedlichen Behandlungslinien als valide eingestuft wurde. (25-27) Folglich ist der EORTC QLQ-LC13 geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dacomitinib bei Patienten in der Erstlinienbehandlung des NSCLC zu treffen.

Ein Unterschied der Skalenwerte von mindestens 5 bis 10 Punkten auf der transformierten Skala von 100 Punkten wird gemäß Literatur als klinisch relevante Veränderung des Zustandes der Patienten betrachtet. (28) Eine Veränderung von ≥ 10 Punkten wurde ebenso seitens des G-BA im Beratungsgespräch am 08.11.2017 als relevant erachtet. (3) Folglich wird in Abschnitt 4.3 die Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte analysiert.

Patientenrelevanz

Patienten mit NSCLC leiden erheblich unter der krankheitsbedingten Symptomatik und sind massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. (29) Die Verbesserung der Symptomatik und der Erhalt der Lebensqualität der schwerkranken NSCLC-Patienten, gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-LC13, sind entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen. (30, 26, 27)

Allgemeiner Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D analysiert. Die VAS ist eine vertikale Skala von 20 cm, mit einem Wertebereich von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand), anhand dessen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand selbst bewerten, unabhängig von den fünf Dimensionen des Fragebogens. Positive Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes an.

Neben der VAS besteht der EQ-5D aus den fünf Dimensionen Mobilität, Fähigkeit sich selbst zu versorgen, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/ körperliche Beschwerden, Ängste/ Niedergeschlagenheit, welche auf Basis von fünf Ausprägungen (keine Probleme, einige Probleme, moderate, starke und extreme Probleme) bewertet werden (Nutzwert; *Utility Score*). Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz des ermittelten Nutzwertes, werden die einzelnen Dimensionen des EQ-5D nicht im Dossier dargestellt. Gemäß IQWiG sind die Einzelfragen des EQ-5D rein zur deskriptiven Darstellung gedacht und folglich nicht dafür geeignet eine Aussage zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu treffen. (31)

Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst zu Studienbeginn (am ersten Tag des ersten Therapiezyklus), an Tag 8 und Tag 15 des ersten Therapiezyklus, zu jedem weiteren Zyklusbeginn, zu Studienende (bzw. bei Studienabbruch) vor der Abschlussvisite sowie zur *Follow-up* Visite nach Behandlung (28 bis 35 Tage nach der Visite zu Studienende) ausgefüllt.

Validität

Die EQ-5D VAS ist ein von der Forschungsgruppe *European Quality of Life* (EuroQol) entwickeltes, weit verbreitetes und valides Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes aus Patientensicht, welches, wie der EQ-5D Fragebogen, für die

deutsche Bevölkerung validiert wurde. (32) In der Vergangenheit wurde die EQ-5D VAS als Bewertungsmethode zur patientenindividuellen Lebensqualität bzw. des Gesundheitszustandes in verschiedenen Studien mit Krebspatienten, wie auch in der Indikation des NSCLC, eingesetzt. (33-36) Zudem wurde die EQ-5D VAS als Messinstrument sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG im onkologischen Bereich akzeptiert. (37, 38) Ein EQ-5D VAS-Wertunterschied von 7 Punkten wird bei Krebspatienten als *Minimally Important Difference* (MID) betrachtet. (39) Gemäß G-BA wird die MID, je nach verwendetem Ankerinstrument in der Validierungsstudie für Krebserkrankungen, zwischen 7 und 12 Punkten verortet. Der G-BA weist daher für die Analyse der EQ-5D VAS darauf hin, dass bei Auswahl einer MID von 7 Punkten auch Sensitivitätsanalysen zu den MID 10 oder 12 Punkten durchzuführen sind. (3) In der vorliegenden Nutzenbewertung wird folglich direkt eine MID von 10 Punkten als Schwellenwert zum Nachweis einer klinisch relevanten Verschlechterung herangezogen.

Patientenrelevanz

Der allgemeine Gesundheitszustand wird erheblich durch die den Patienten belastende, krankheitsbedingte Symptomatik beeinflusst, welche der Nutzendimension Morbidität zugeordnet werden kann. Eine vom Patienten selbst berichtete Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes geht daher mit einer Reduzierung der belastenden Krankheitssymptome einher. Eine Reduzierung der Symptomatik und somit die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten. (30) Dies wurde auch vom G-BA im Beratungsgespräch am 08.11.2017 bestätigt. (3)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Im vorliegenden Dossier wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie, wie bereits vorher beschrieben, die krankheitsbedingte Symptomatik anhand einzelner Skalen des EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) bestimmt.

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein Messinstrument zur Erhebung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes, bei dem die Patienten selbst durch die Beantwortung von 30 Fragen ihren aktuellen Lebensqualitätsstatus und Gesundheitszustand bewerten. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, die fünf Funktionsskalen umfasst (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beinhaltet, mit denen einzelne Symptome und Krankheitsaspekte (Müdigkeit/ Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö und Dyspnoe) bewertet werden (siehe Tabelle 4-8). Zudem wird der Einfluss der Erkrankung auf finanzielle Schwierigkeiten des Patienten bewertet. Die Einschätzungen der Patienten können generell

mit Hilfe einer Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten angegeben werden, mit der Ausnahme des globalen Gesundheitsstatus, bei welcher mittels einer 7-Punkte-Skala (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „exzellent“) der allgemeine Gesundheitszustand/ die Lebensqualität eingeschätzt werden kann. Diese Punktzahlen werden mittels linearer Transformation in eine Skala überführt, die von 0–100 reicht. Höhere Werte auf einer Skala der Lebensqualitätsskalen geben eine höhere Lebensqualität an, bei den Funktionsskalen implizieren sie eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen zeigen sie eine Verschlechterung der Symptomatik an.

Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst zu Studienbeginn (am ersten Tag des ersten Therapiezyklus), an Tag 8 und Tag 15 des ersten Therapiezyklus, zu jedem weiteren Zyklusbeginn, zu Studienende (bzw. bei Studienabbruch) vor der Abschlussvisite sowie zur *Follow-up* Visite nach Behandlung (28 bis 35 Tage nach der Visite zu Studienende) ausgefüllt.

Tabelle 4-8: Gegenüberstellung der Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 (40, 41)

EORTC QLQ-C30	**EORTC QLQ-LC13**
Globalskala	–
Globaler Gesundheitsstatus (zwei Items)	
Funktionsskalen	**Funktionsskalen**
Physische Funktion (fünf Items)	–
Rollenfunktion (zwei Items)	
Emotionale Funktion (vier Items)	
Kognitive Funktion (zwei Items)	
Soziale Funktion (zwei Items)	
Symptomskalen / Items	**Symptomskalen**
Müdigkeit/ Fatigue (drei Items)	Dyspnoe (drei Items)
Übelkeit und Erbrechen (zwei Items)	Husten (ein Item)
Schmerz (zwei Items)	Hämoptyse (Bluthusten) (ein Item)
Atemnot (ein Item)	wunder Mund (ein Item)
Schlaflosigkeit (ein Item)	Dysphagie (ein Item)
Appetitverlust (ein Item)	periphere Neuropathie (ein Item)
Obstipation (ein Item)	Alopezie (ein Item)
Diarrhö (ein Item)	Brustschmerzen (ein Item)
Finanzielle Schwierigkeiten (ein Item)	Schmerzen in Arm/ Schulter (ein Item)
	sonstige Schmerzen (ein Item)

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Studien validiertes Messinstrument (40), welches bereits mehrfach vom G-BA zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von NSCLC-Patienten als valide eingestuft wurde. (25-27)

Ein Unterschied der Skalenwerte von mindestens 5 bis 10 Punkten auf der transformierten Skala von 100 Punkten wird gemäß Literatur als klinisch relevante Veränderung des Zustandes der Patienten betrachtet. (28) Eine Veränderung von ≥ 10 Punkten wurde ebenso seitens des G-BA im Beratungsgespräch am 08.11.2017 als relevant erachtet. (3) Folglich wird in Abschnitt 4.3 die Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte analysiert.

Patientenrelevanz

Patienten mit NSCLC leiden erheblich unter der krankheitsbedingten Symptomatik und sind massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. (29) Die Verbesserung der Symptomatik und der Erhalt der Lebensqualität der schwerkranken NSCLC-Patienten, gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-LC13, sind entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen. (30, 26, 27)

Nebenwirkungen

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Die therapiebedingten UEs ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen/ Verträglichkeit einer Therapie bei erwachsenen Patienten mit NSCLC und wurden standardisiert und gemäß guter klinischer Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) in der ARCHER 1050-Studie für jede Behandlungsgruppe separat mittels *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) (MedDRA Version 19.1) erhoben.

Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse

Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis im Rahmen der klinischen Studie, während welcher der Patient ein Arzneimittel oder ein medizinisches Produkt verabreicht bekommen hatte; das Ereignis musste nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung oder Verwendung stehen. UEs wurden anhand des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Klassifizierungssystems

(Version 19.1) eingeteilt. Die Toxizität wurde anhand der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE (Version 4.0) bewertet.

Ein UE galt als unter der Behandlung auftretend (*Treatment-Emergent Adverse Event* [TEAE]), wenn ein vor Beginn der Behandlung unbekanntes Ereignis nach dem Beginn der Studienbehandlung und bis 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftrat oder das Ereignis vor Beginn der Behandlung bereits beobachtet wurde und es jedoch im Toxizitätsgrad gemäß CTCAE Version 4.0 nach dem Beginn der Behandlung sowie bis 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienbehandlung zunahm.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUEs umfassen unerwünschte medizinische Ereignisse, die zum Tode führten, lebensbedrohlich waren, eine Hospitalisierung des Patienten erforderten, mit einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung des Patienten einhergingen oder einen Geburtsfehler hervorriefen.

UE CTCAE Grad ≥ 3

Diese UEs schließen alle mit einem CTCAE-Schweregrad von mindestens 3 ein. Gemäß CTCAE-Kriterien sind UEs ab einen Grad 3 als für den Patienten schwer und medizinisch relevant anzusehen. (42)

UE, die zum Therapieabbruch führen

Dies schließt alle UEs ein, die zu einem Abbruch der Therapie im Rahmen der Studie geführt haben. Hierzu konnte der Prüfarzt in der *Case Report Form* (CRF) des Patienten „*Permanently Discontinued*“ vermerken.

UE von besonderem Interesse/ nach SOC und PT

Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte auf Basis der im Studienprotokoll definierten UE von besonderem Interesse, welche vorab auf Basis von medizinischer Expertise festgelegt wurden. (5) Zudem fand eine systematische Auswertung der Nebenwirkungen anhand der SOC und PT gemäß MedDRA statt, wobei in Abhängigkeit des Schweregrades unterschiedliche Inzidenzen als Voraussetzung für die Darstellung der jeweiligen SOC/ PTs definiert wurden. Die zugrundeliegenden Inzidenzschwellenwerte wurden geringfügig höher als im Studienbericht gewählt, sodass sich dennoch zwischen den beiden Behandlungsarmen zum einen ein klares Muster abbilden ließ und dabei zum anderen die Übersichtlichkeit der Auswertungen gewährleistet blieb.

Eine Darstellung der im Studienbericht prädefinierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ist lediglich ergänzend, da diese mit besonderem Fokus auf die Intervention Dacomitinib ausgewählt wurden und keine systematische Auswertung zwischen den beiden Behandlungsarmen erlauben. Eine Betrachtung von systematischen Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen erfolgt im Rahmen der Auswertungen nach SOC und PT,

bei denen die prädefinierten UE bei Erreichen der definierten Inzidenzschwellen ebenso erfasst werden. Ausschließlich die UE nach SOC und PT werden in die Zusatznutzenableitung einbezogen.

Validität

Die Häufigkeit aller UE wurde während der Studie für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und PT (MedDRA Version 19.1) erhoben und anhand den CTCAE-Kriterien Version 4.0 nach Schwere und Häufigkeit eingeteilt. Die verwendete Kategorisierung der therapiebedingten UEs wurde in bereits abgeschlossenen Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Indikationsgebiet des NSCLC als valide anerkannt. (25-27)

Patientenrelevanz

Die Verringerung von therapiebedingten Nebenwirkungen bewirkt im Allgemeinen eine Verminderung der Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. (6) Gemäß der CTCAE-Kriterien sind UEs ab einen Grad 3 als für den Patienten schwer und medizinisch relevant anzusehen. (42) SUEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Symptome bewertet. Die Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant. (30, 6)

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer klinischen Studie erfolgt.

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.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

Es werden die nachfolgenden Sensitivitätsanalysen für die Studie ARCHER 1050 im vorliegenden Modul 4A für folgende Endpunkte dargestellt:

<u>EORTC QLQ-C30/ LC13</u>

Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

Die Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten bzw. lungenkrebsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde als Ereignis gewertet, wenn eine Verschlechterung ≥ 10 Punkte in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet werden konnte. Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse wurde durchgeführt, um mögliche Unterschiede zwischen der Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik/ Lebensqualität und der Zeit bis zu einer Verschlechterung in zwei aufeinanderfolgenden Visiten aufzudecken und ihre Robustheit zu untersuchen.

EQ-5D VAS

Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung

Die Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten bzw. lungenkrebsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde als Ereignis gewertet, wenn eine Verschlechterung ≥ 10 Punkte in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet werden konnte. Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse wurde durchgeführt, um mögliche Unterschiede zwischen der Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik/ Lebensqualität und der Zeit bis zu einer Verschlechterung in zwei aufeinanderfolgenden Visiten aufzudecken und ihre Robustheit zu untersuchen.

Nebenwirkungen

Progressionsbereinigte Analyse

Die in Tabelle 4-56 aufgeführten PTs wurden als Ereignisse klassifiziert, die einer Krankheitsprogression zugeordnet werden können. Diese PTs wurden folglich in dieser Sensitivitätsanalyse nicht als UE gewertet und somit auch nicht berücksichtigt, um eine progressionsbereinigte UE-Auswertung zu erhalten. Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt (siehe Ereigniszeit-Analysen sowie dichotome Analysen in Abschnitt 4.2.5.2). Diese Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss einer Krankheitsprogression in Bezug auf das Auftreten der unerwünschten Ereignisse zu untersuchen.

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.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen über alle im Dossier dargestellten patientenrelevante Endpunkte auf Basis der Primäranalyse durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- *ECOG Performance Status* (0 vs. 1)

- Rasse I (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch)
- Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. früherer oder gegenwärtiger Raucher)
- EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation)

Beim Subgruppenmerkmal Rasse I und EGFR-Mutationsstatus handelt es sich um die beiden Stratifizierungsfaktoren der Zulassungsstudie ARCHER 1050. Die Definition der Rasse sowie des EGFR-Mutationsstatus waren somit im Studienprotokoll vorab festgelegt. In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde die Rasse hinsichtlich asiatischen Patienten und nicht-asiatischen Patienten zusammengefasst, um eine mögliche Effektmodifikation auch in diesen Patientenpopulationen zu untersuchen.

Um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen, wurden neben den Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht auch die Krankheitsschwere über den *ECOG Performance Status* abgebildet. Auf eine Subgruppenanalyse nach Region wurde verzichtet, da sich die Zusammensetzungen der Subgruppe Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) nur unwesentlich von der Regionseinteilung (Europa vs. nicht-Europa) unterscheiden würde (siehe Tabelle 4-9). Folglich ist aus Sicht von Pfizer das Regionskriterium hinreichend über die Subgruppenanalyse der Rasse II abgebildet.

Tabelle 4-9: Gegenüberstellung des Anteils an Patienten je Subgruppenausprägung für die Subgruppen Region und Rasse II (ITT-Population)

Subgruppenkategorie	**Dacomitinib (N = 227)**	**Gefitinib (N = 225)**
Region		
Europa	57 (25,1 %)	50 (22,2 %)
nicht-Europa	170 (74,9 %)	175 (77,8 %)
Rasse II		
nicht-asiatisch	57 (25,1 %)	49 (21,8 %)
asiatisch	170 (74,9 %)	176 (78,2 %)
Quelle: (5)		

Darüber hinaus wurde indikationsspezifisch der Einfluss des Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. früherer oder gegenwärtiger Raucher) auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Dacomitinib untersucht, da der Raucherstatus zu den wichtigsten prognostischen Kriterien des NSCLC gehört. In der vorliegenden Subgruppenanalysen werden Nichtraucher (nie geraucht) und frühere oder gegenwärtige Raucher unterschieden.

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen Alter und ECOG begründet.

Alter

Für das stetige Subgruppenmerkmal Alter entspricht der zur Unterscheidung der Subgruppenkategorien herangezogene Trennwert den in der Literatur üblichen Kategorisierungen. Der Trennpunkt für den Faktor Alter wird bei 65 Jahren gesetzt (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre). Dieser Trennpunkt ist üblich, um die unterschiedlichen Effekte auf eine jüngere bzw. ältere Patientenpopulation abschätzen zu können. (43, 44)

ECOG Performance Status

Der *ECOG Performance Status* ist ein weltweit gebräuchliches Klassifikationssystem zur Quantifizierung des Allgemeinzustandes der Patienten in der Klinik. Anhand von sechs Schweregraden (0 [keine Einschränkung] bis 5 [Tod]) wird das Ausmaß der Einschränkungen im alltäglichen Leben unterschieden. (45, 46)

Da die Studienpopulation ausschließlich einen *ECOG Performance Status* von 0 bzw. 1 aufwies (siehe Tabelle 4-17), ist lediglich eine Subgruppenanalyse mit einem „*ECOG Performance Status* 0“ versus einem „*ECOG Performance Status* 1“ durchführbar.

Berechnungsmethoden der Interaktionsterme für die Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen wurden für TTE-Analysen mittels eines unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard-Modells* berechnet. Die Modelle umfassten jeweils die Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe. Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test, basierend auf den entsprechenden statistischen Modellen, berechnet.

Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest unterschiedliche Effekte ermittelt ($p < 0,05$ = Beleg), so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene präzisiert aufgeführt, verglichen und entsprechend den Angaben in Tabelle 4-10 bewertet. Die Ergebnisdarstellung in den Subgruppen erfolgte analog zu derjenigen auf Ebene der Gesamtstudienpopulation.

Tabelle 4-10: Methodik zur Bewertung der Effektmodifikation des Behandlungseffektes

Effekte in jeweiliger Subgruppe gleichgerichtet [ja/nein]	**Unterschied der Effekte zwischen den Behandlungs-Armen in Subgruppen signifikant [ja/nein]**	**Annahme einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dacomitinib durch den Effektmodifikator [ja/nein]**
nein	ja	ja
nein	nein	nein
ja	–	nein

Darüber hinaus wurden bei nicht-gleichgerichteten Effekten der Grad der Nicht-Gleichgerichtetheit anhand der Effektschätzer sowie die medizinische und statistische Plausibilität für die Bewertung der möglichen Effektmodifikation hinzugezogen.

Eine Darstellung der Interaktionsterme findet in Anlehnung an das Methodenpapier 5.0 nur statt, wenn bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. In Fällen wo in keiner der Subgruppen 10 Ereignisse erreicht werden, werden diese mit n. a. (nicht anwendbar) gekennzeichnet. (6)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-11: 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**
ARCHER 1009 (A7471009)	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 16.06.2011 Letzte Studienvisite: 14.09.2015	1. Dacomitinib 45 mg einmal täglich + Placebo 2. Erlotinib 150 mg einmal täglich + Placebo
A7471011 (BR.26)	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 23.12.2009 Letzte Studienvisite: 18.06.2015	1. Dacomitinib 45 mg einmal täglich 2. Placebo
A7471028	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 10.11.2008 Letzte Studienvisite: 15.08.2014	1. Dacomitinib 45 mg einmal täglich 2. Erlotinib 150 mg einmal täglich
ARCHER 1050 (A7471050)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 09.05.2013 Primäres Studienende: 29.07.2016	1. Dacomitinib 45 mg einmal täglich 2. Gefitinib 250 mg einmal täglich

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.

Die Tabelle 4-11 enthält alle von Pfizer durchgeführten laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dacomitinib im beschriebenen Anwendungsgebiet. Der Studienstatus basiert auf den Angaben aus dem Studienregister clinicaltrials.gov sowie dem Pfizer-internen Studienregister. Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 20.03.2019 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Patientenpopulation a): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	
ARCHER 1009 (A7471009)	Ausschlusskriterium A1 (Studienpopulation weist einen Progress bzw. Intoleranz auf mindestens eine Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium auf)
A7471011 (BR.26)	Ausschlusskriterium A1 (Versagen auf Standardtherapie im fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium)
A7471028	Ausschlusskriterium A1 (Versagen auf mindestens eine vorherige Chemotherapie im fortgeschrittenem Stadium)
Patientenpopulation b): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	
ARCHER 1009 (A7471009)	Ausschlusskriterium A1 (Studienpopulation weist einen Progress bzw. Intoleranz auf mindestens eine Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium auf)
A7471011 (BR.26)	Ausschlusskriterium A1 (Versagen auf Standardtherapie im fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium)
A7471028	Ausschlusskriterium A1 (Versagen auf mindestens eine vorherige Chemotherapie im fortgeschrittenem Stadium)
ARCHER 1050 (A7471050)	Ausschlusskriterium A1 (Studienpopulation enthält lediglich Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation L858R oder del19)

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.

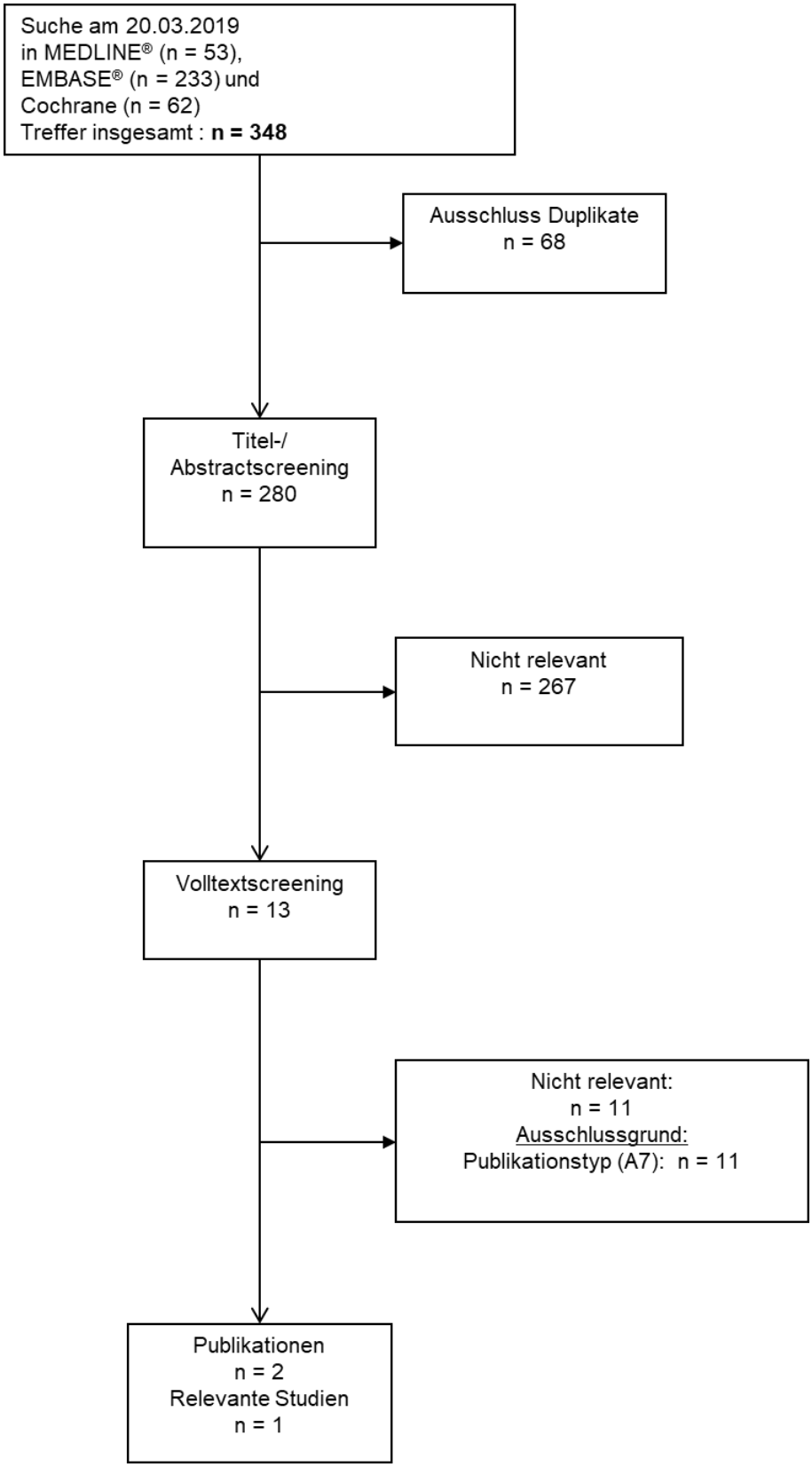


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

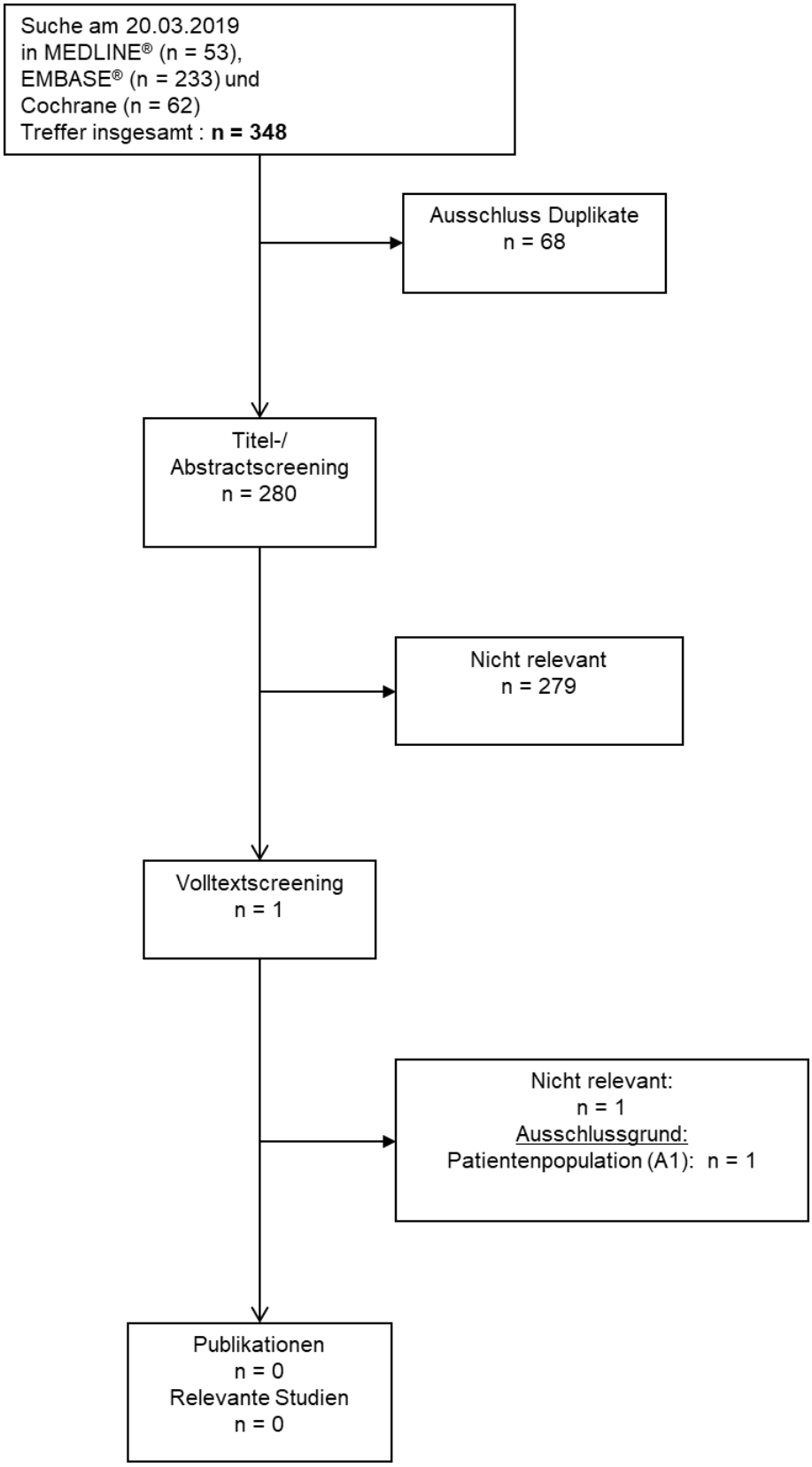


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation b) (andere aktivierende EGFR-Mutationen als L858R oder del19)

Die systematische bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken *Cochrane* , MEDLINE und EMBASE fand am 20.03.2019 statt und ergab insgesamt 348 relevante Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 68) wurden die Titel und *Abstracts* der verbleibenden Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-4 bzw. Tabelle 4-5 gesichtet.

Patientenpopulation a): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.

Ingesamt wurden 13 potenziell relevante Publikationen gesichtet und im Volltext betrachtet. Hiervon wurden 11 Publikationen über das Ausschlusskriterium A7 (Publikationstyp) aussortiert. Die verbleibenden zwei relevanten Publikationen konnten der Zulassungsstudie ARCHER 1050 zugeordnet werden.

Patientenpopulation b): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.

Ingesamt wurde eine potenziell relevante Publikationen gesichtet und im Volltext betrachtet. Diese wurde jedoch über das Ausschlusskriterium A1 (Patientenpopulation) aussortiert. Es konnte folglich keine relevante Publikation identifiziert werden.

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 4-11) 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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
Patientenpopulation a): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.				
ARCHER 1050	**ClinicalTrials.gov:** NCT01774721 (47) **ICTRP Search Portal:** EUCTR2012-004977-23-ES (48) NCT01774721 (49) **EU Clinical Trials Register:** 2012-004977-23 (50)	ja	ja	laufend (bereits Ergebnisse vorliegend)
Patientenpopulation b): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.				
keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 20.03.2019 ab.

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 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Patientenpopulation a): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.						
ARCHER 1050	ja	ja	ja	ja (51, 5)	**ClinicalTrials.gov:** NCT01774721 (47) **ICTRP Search Portal:** EUCTR2012-004977-23-ES (48) NCT01774721 (49) **EU Clinical Trials Register:** 2012-004977-23 (50)	ja (52, 53)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponsertе Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Patientenpopulation b): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten.						
keine						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Insgesamt konnte in der systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche für die Patientenpopulation a) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten) eine Studie (Studie ARCHER 1050) identifiziert werden, die sich für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Dacomitinib und der ZVT Gefitinib eignet. Diese Studie wird in den nachfolgenden Abschnitten von 4.3.1 zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Für die Patientenpopulation b) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten) konnte jedoch keine geeignete Studie identifiziert werden, in der das zu bewertende Arzneimittel Dacomitinib bei anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19 untersucht wurde. Da folglich für die Patientenpopulation B keine relevante Studie mit der Intervention Dacomitinib vorliegt, besteht nachfolgend auch nicht die Möglichkeit einer Durchführung eines indirekten Vergleiches.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der nachfolgende Abschnitt 4.3.1.2 zur Charakterisierung der Studie ARCHER 1050 bezieht sich nur auf die Patientenpopulation a) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten). Für die Patientenpopulation b) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten) liegt keine relevante Studie vor.

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

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**
ARCHER 1050 (A7471050)	RCT, unverblindet, aktivkontrolliert, parallel, multinational, multizentrisch, Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem neu diagnostiziertem, behandlungs-naiven oder rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-aktivierenden Mutationen (Deletion in Exon 19 oder L858R-Mutation in Exon 21). Patienten mit rezidiviertem NSCLC mussten zuvor nur die neoadjuvante/ adjuvante Therapie abgeschlossen haben sowie eine minimale krankheitsfreie Zeit von 12 Monaten zwischen Beendigung der vorherigen	Insgesamt wurden 452 Patienten in einem Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungs-gruppen randomisiert: • Dacomitinib (N = 227) • Gefitinib (N = 225)	*Screening:* Es fand eine 28-tägige *Screening*-Periode vor Behandlungsbeginn statt. *Behandlung:* Die Studienmedikation wurde kontinuierlich in Zyklen von 28 Tagen über einen Zeitraum von bis zu 48 Monaten ab der ersten Dosierung verabreicht oder bis eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt war (welches auch immer zuerst auftrat): Krankheitsprogression, Beginn einer neuen Antikrebsbehandlung, inakzeptable Toxizitäten, globale Verschlechterung gesundheitsbezogener Symptome, Schwangerschaft, Rückzug der Einwilligung, *Lost to Follow-up*, Tod, Entscheidung des	Die Studie wurde in sieben Ländern an 90 Studienzentren durchgeführt. Folgende Länder, einschließlich Studienzentren, haben Patienten in die Studie randomisiert: China, Hong Kong, Italien, Japan, Polen, Korea, Spanien. Studienbeginn: Mai 2013 Primäres Beendigungsdatum: Juli 2016 Studienende: andauernd (voraussichtlich: Dezember 2020) 1. Datenschnitt: 29. Juli 2016 2. Datenschnitt: 17. Februar 2017	**Primärer Endpunkt:** • Progressionsfreies Überleben (PFS)[a] **Sekundäre Endpunkte** • Gesamtüberleben (OS) • Bestes Gesamt-ansprechen (BOR) • Zeit bis zur Verschlechterung hinsichtlich Schmerzen (in Brust oder Arm/ Schulter), Dyspnoe, Fatigue oder Husten; • Krankheits-spezifische bzw. lungenkrebs-spezifische Symptome anhand der Symptom-skalen des EORTC QLQ-C30/

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**
		systemischen Therapie (adjuvant oder neoadjuvant oder Therapie für frühere Stadien des NSCLC) und dem NSCLC Rezidiv aufweisen.		Prüfarztes aufgrund der Nichteinhaltung des Protokolls, oder Beendigung der Studie durch den Sponsor. *Nachbeobachtung* Ein *Follow-up* zur Sicherheit fand mindestens 28 Tage und nicht mehr als 35 Tage nach dem Absetzen der Studienmedikation statt. Alle Patienten (unabhängig vom Grund für den Abbruch der Studienbehandlung) wurden hinsichtlich nachfolgender Antikrebsbehandlungen und dem Überlebensstatus ca. alle 2 Monate ab dem Zeitpunkt der *Follow-up* Visite nach Behandlung für bis zu 48 Monate ab Erhalt der ersten Dosis nachbeobachtet.		LC13 • Gesundheits-bezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 • Gesundheits-zustand gemessen anhand der EQ-5D VAS. • Gesamtüberleben nach 30 Monaten (OS_{30m}); • Dauer des Ansprechens (DoR); • Zeit bis zum Behandlungs-versagen (TTF); • eingeschränkte mittlere Überlebenszeit (RMST) für PFS; • RMST für OS. • Sicherheit und Verträglichkeit

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**
a: Das Progressionsfreie Überleben war auf Basis einer Beurteilung durch den Prüfarzt ebenfalls als sekundärer Studienendpunkt definiert. Abkürzungen: BOR: Bestes Gesamtansprechen; DoR: Dauer des Ansprechens; EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life-5 Dimensions*-Fragebogens; N: Anzahl; NSCLC: nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; OS_{30m}: Gesamtüberleben nach 30 Monaten; PFS: Progressionsfreies Überleben; RMST: eingeschränkte mittlere Überlebenszeit; TTF: Zeit bis zum Behandlungsversagen						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie	**Dacomitinib**	**Gefitinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ARCHER 1050	Dacomitinib 45 mg-Tablette (orale Einnahme), einmal täglich Eine zweistufige Dosisreduktion (Stufe 1: 30 mg und Stufe 2: 15 mg) war erlaubt. Die Dosis konnte nachfolgend wieder erhöht werden oder permanent reduziert bleiben	Gefitinib 250 mg-Tablette (orale Einnahme), einmal täglich Eine Dosisreduktion nach Dosisunterbrechung war im Sinne einer abweichenden Verabreichungsfrequenz möglich. Anstatt einer einmal täglichen Dosierung von 250 mg konnte die Dosis jeden zweiten Tag verabreicht werden. Sofern möglich, sollte auf eine einmal tägliche Dosis wieder umgestellt werden.	**Prä-/ Begleitmedikation und Maßnahmen** Gemäß Studienprotokoll sollten die Gefitinib-Fachinformation und die Dacomitinib-Prüferinformation bezüglich Informationen zu möglichen Einschränkungen, Warnhinweisen oder einer veränderten Exposition bei Anwendung von bestimmten Begleitmedikationen herangezogen werden. Sämtliche Prä- / Begleitmedikationen und Maßnahmen, welche die Patienten ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Zeitpunkt der *Follow-up*-Visite oder bis zum Einleiten einer neuen Antikrebsbehandlung (je nachdem was sich zuerst ereignete) erhielten, wurden im elektronischen Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form* [eCRF]) dokumentiert. **CYP2D6-Substrate** Im Dacomitinib-Arm musste bei der Einnahme von Begleitmedikationen, dessen Metabolisierung stark vom Enzym CYP2D6 abhängig waren, sowohl der therapeutische Index als auch der Grad der CYP2D6-Metabolisierung berücksichtigt werden. Im Rahmen der Überprüfung, ob eine bestimmte Begleitmedikation akzeptabel war, musste auch der Sponsor konsultiert werden. Durch das Studienteam wurde eine umfangreiche (nicht allumfassende) Liste von CYP2D6-Substraten bereitgestellt, welche gemäß therapeutischem Index und Grad der CYP2D6-Metabolisierung kodiert war. Bestand bei einer bestimmten Begleitmedikation Unsicherheit bezüglich einer möglichen Kontraindikation, so wurde empfohlen das Studienteam zu konsultieren. **Starke Amine** In Gegenwart von starken Aminen, wie z. B. Dacomitinib, kann sich die Lidocain-Exposition signifikant steigern.

Studie	Dacomitinib	Gefitinib	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			Lidocain konnte systemisch angewendet werden, ein klinisches Monitoring (inkl. Telemetrie) wurde in diesem Fall jedoch empfohlen. **P-Glykoprotein** Bei gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten, bei denen es sich um P-Glykoprotein-Substrate handelte (z. B. Digoxin) und die einen engen therapeutischen Index aufwiesen, wurden die Patienten hinsichtlich eines übermäßigen Effekts und/ oder des Auftretens von Toxizitäten überwacht. **Säure-reduzierende Agenzien** Die Löslichkeit von Dacomitinib ist pH-abhängig und sie verringert sich, wenn der pH-Wert von 4,5 überschritten wird. Die Gabe von Medikamenten, welche den gastrischen pH-Wert erhöhen, kann die Bioverfügbarkeit von Dacomitinib signifikant beeinflussen. Die begleitende Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) und H2-Antagonisten mit Dacomitinib wurde, wenn möglich, vermieden. Die Anwendung von kurz-wirksamen Antazida war zulässig, da diese die Bioverfügbarkeit von Dacomitinib nicht beeinflussen. **Unterstützende Behandlung** Patienten, die knochenmodifizierende Mittel zur Kontrolle von Schmerzen/ Knochen-metastasen gemäß Empfehlung aktueller Leitlinien für die gezielte Knochentherapie (z. B. Biophosphonate oder Denosumab) erhielten, konnten diese Therapie im Verlauf der Studie fortsetzen. Erfolgte eine solche Therapie jedoch im Anschluss an die Randomisierung, so wurde dies als Krankheitsprogression gewertet, außer eine andere Vorgehensweise war zwischen Prüfarzt und Sponsor abgesprochen worden. Eine palliative Strahlentherapie bei schmerzhaften Knochenläsionen war erlaubt, vorausgesetzt das Vorhandensein der Läsionen war bereits zum Zeitpunkt des Studieneintritts bekannt gewesen und der Prüfarzt hatte eindeutig angegeben, dass die palliative Strahlentherapie besser zur Linderung geeignet war als

Studie	**Dacomitinib**	**Gefitinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			alternative schmerzlindernde Maßnahmen und dies nicht aufgrund einer Krankheitsprogression war. Jegliche bestrahlte Knochenläsion wurde anschließend als nicht-bewertbar gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien eingestuft.
Abkürzungen: eCRF: *electronic Case Report Form*; PPI: Protonenpumpen-Inhibitoren; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Patientencharakteristika[b]	**Dacomitinib (N = 227)**	**Gefitinib (N = 225)**
Demographische Charakteristika		
Geschlecht: n (%)		
Männlich	81 (35,7 %)	100 (44,4 %)
Weiblich	146 (64,3 %)	125 (55,6 %)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,2 (11,26)	60,9 (10,17)
Median (Min – Max)	62,0 (28–87)	61,0 (33–86)
Altersgruppe: n (%)		
< 65 Jahre	133 (58,6 %)	140 (62,2 %)
≥ 65 Jahre	94 (41,4 %)	85 (37,8 %)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	60,13 (12,83)	61,20 (10,78)
Median (Min – Max)	59,50 (30,0–130,0)	60,00 (36,9–93,5)
Region: n (%)		
Europa		
Italien	21 (9,3 %)	21 (9,3 %)
Polen	5 (2,2 %)	7 (3,1 %)
Spanien	31 (13,7 %)	22 (9,8 %)
Asien		
China	114 (50,2 %)	117 (52,0 %)
Hong Kong	1 (0,4 %)	3 (1,3 %)
Japan	41 (18,1 %)	42 (18,7 %)
Korea	14 (6,2 %)	13 (5,8 %)
Rasse: n (%)		
Weiß	56 (24,7 %)	49 (21,8 %)
Schwarz	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Asiatisch	170 (74,9 %)	176 (78,2 %)
Japanisch	40 (17,6 %)	41 (18,2 %)
Chinesisch	114 (50,2 %)	117 (52,0 %)
Sonstig Ostasiatisch	16 (7,0 %)	18 (8,0 %)
Raucherstatus: n (%)		
Nichtraucher (niemals)	147 (64,8 %)	144 (64,0 %)
Ehemaliger Raucher	65 (28,6 %)	62 (27,6 %)
Raucher	15 (6,6 %)	19 (8,4 %)

Patientencharakteristika[b]	**Dacomitinib (N = 227)**	**Gefitinib (N = 225)**
Krankheitsspezifische Charakteristika		
***ECOG Performance Status*: n (%)**		
0	75 (33,0 %)	62 (27,6 %)
1	152 (67,0 %)	163 (72,4 %)
EGFR-Mutation bei Randomisierung: n (%)		
Exon-19-Deletion	134 (59,0 %)	133 (59,1 %)
mit T790M-Mutation	0 (0,0 %)	2 (0,9 %)
ohne T790M-Mutation	134 (59,0 %)	131 (58,2 %)
L858R-Mutation in Exon 21	93 (41,0 %)	92 (40,9 %)
mit T790M-Mutation	2 (0,9 %)	0 (0,0 %)
ohne T790M-Mutation	91 (40,1 %)	92 (40,9 %)
Anzahl Zielläsion(en) zu Beginn: n (%)		
0	10 (4,4 %)	16 (7,1 %)
1	97 (42,7 %)	84 (37,3 %)
2	69 (30,4 %)	65 (28,9 %)
3	35 (15,4 %)	34 (15,1 %)
4	14 (6,2 %)	20 (8,9 %)
5	1 (0,4 %)	5 (2,2 %)
> 5	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Unbekannt	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Anzahl involvierter Erkrankungslokalisationen: n (%)		
0	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
1	21 (9,3 %)	20 (8,9 %)
2	83 (36,6 %)	63 (28,0 %)
3	62 (27,3 %)	49 (21,8 %)
4	33 (14,5 %)	42 (18,7 %)
≥ 5	27 (11,9 %)	50 (22,2 %)
Unbekannt	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Zeit seit der histopathologischen Diagnose (Monate)		
Mittelwert	4,32	2,95
Median (Min – Max)	0,92 (0,1–132,6)	0,79 (0,0–86,8)
Nicht spezifiziert (n)	1	3
Unbekannt/Fehlend	0	0

Patientencharakteristika[b]	**Dacomitinib (N = 227)**	**Gefitinib (N = 225)**
Vorherige Krebsbehandlung: n (%)		
Chirurgischer Eingriff		
Nein	206 (90,7 %)	206 (91,6 %)
Ja	21 (9,3 %)	19 (8,4 %)
Strahlentherapie		
Nein	220 (96,9 %)	219 (97,3 %)
Ja	7 (3,1 %)	6 (2,7 %)
Systemische Therapie		
Nein	225 (99,1 %)	223 (99,1 %)
Ja	2 (0,9 %)	2 0,9 %)
Platinbasierte Therapie	2 (0,9 %)	2 (0,9 %)
Anzahl Behandlungsregime		
0	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
1	2 (0,9 %)	2 (0,9 %)
Gegenwärtiges Krankheitsstadium: n (%)		
Stadium IIIB	18 (7,9 %)	16 (7,1 %)
Stadium IV	184 (81,1 %)	183 (81,3 %)
Unbekannt[a]	25 (11,0 %)	26 (11,6 %)

a: Alle Patienten mit unbekanntem Status waren neu diagnostiziert Stadium IV zum Zeitpunkt des Studieneintritts (< 2 Monatsintervall vom initialen Erkrankungsstadium) und wurden bestätigt nach der Datenbankaufnahme

b: Die Patientencharakteristika sind für beide verfügbare Datenschnitte identisch.

Abkürzungen: *ECOG Performance Status*: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor;* N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

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.

ARCHER 1050-Studie

Die Studie ARCHER 1050 ist eine multinationale, randomisierte, *unverblindete* Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib in der Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und gleichzeitigem Vorliegen von Mutationen im EGFR untersucht.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre; ≥ 20 Jahre in Japan und Korea) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem neu diagnostiziertem, behandlungs-naiven oder rezidiviertem NSCLC. Patienten mit einem rezidivierten NSCLC mussten die vorherige neoadjuvante/ adjuvante Therapie bereits abgeschlossen sowie eine minimale krankheitsfreie Zeit von 12 Monaten zwischen Beendigung der vorherigen systemischen Therapie und dem NSCLC-Rezidiv aufweisen, um für die Studie infrage zu kommen. Ein EGFR-TKI durfte niemals zuvor angewendet worden sein. Berücksichtigt wurden alle Patienten mit Tumoren, die auf mindestens eine EGFR-aktivierende Mutation positiv getestet wurden, entweder die Exon-19-Deletion oder die L858R-Mutation in Exon 21. Erlaubt war ebenso das gleichzeitige Vorhandensein einer T790M-Mutation in Exon 20. Zudem mussten alle Tumore eine Histopathologie und/ oder Zytopathologie eines Adenokarzinoms oder seinen pathologisch anerkannten Varianten aufweisen.

Die erste Studienvisite des ersten Patienten fand am 09.05.2013 statt und am 25.03.2015 war der Studieneinschluss mit insgesamt 452 Patienten abgeschlossen. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (227 Patienten in die Dacomitinib-Gruppe und 225 Patienten in die Gefitinib-Gruppe). Die ARCHER 1050-Studie wurde an insgesamt 90 Studienzentren (71 Studienzentren randomisierten Patienten in die Studie) in sieben Ländern durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte anhand eines interaktiven Sprach-/ Web-Erkennungssystem (IWRS; *Interactive Web Response System*) unter Berücksichtigung folgender patientenindividueller Stratifizierungsfaktoren: Rasse (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21).

Die Patienten im Dacomitinib-Arm erhielten eine Tablette à 45 mg Dacomitinib pro Tag in oraler Verabreichungsform. Die tägliche Dosierung musste mit mindestens 180 ml Wasser, mit oder ohne Nahrung, eingenommen werden. Die Patienten im Dacomitinib-Arm wurden dazu angehalten, eine ausgiebige ungeschützte Exposition an Sonnenlicht oder Bräunung für den Zeitraum der Studiendauer bis einschließlich vier Wochen nach Beendigung der Studieneinnahme zu vermeiden. Die Patienten im Gefitinib-Arm erhielten eine orale Dosis von 250 mg pro Tag, welche einer Tablette entsprach. Die Einnahme hatte basierend auf der

jeweiligen lokal zugelassenen Verschreibungsinformation zu erfolgen. Die Patienten in beiden Studienarmen wurden dazu angehalten, die Studienmedikation zur selben Uhrzeit einzunehmen. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte für bis zu 48 Monate ab dem Zeitpunkt der ersten Dosierung (C1D1) oder bis eines der nachfolgenden Kriterien erreicht war (je nachdem, was zuerst eintrat): Krankheitsprogression; Initiierung einer neuen Antikrebstherapie; inakzeptable Toxizitäten; globale Verschlechterung gesundheitsbezogener Symptome; Schwangerschaft; Rückzug der Einwilligungserklärung; *Lost to Follow-up*; Tod; Entscheidung des Prüfarztes vorgeschrieben durch Protokoll-Compliance; Studienbeendigung durch den Sponsor oder den Patienten innerhalb von 48 Monaten ab dem Datum der ersten Dosis.

Die Dosis von Dacomitinib konnte zur Bewältigung von behandlungsbezogenen Toxizitäten, welche durch eine optimale unterstützende Behandlung nicht kontrolliert bzw. nicht toleriert wurden, über zwei Stufen (Stufe 1: 30 mg bzw. Stufe 2: 15 mg) reduziert werden. Sollte nach Dosisreduktion der Patient die Behandlung gemäß Einschätzung des Prüfarztes nachfolgend gut tolerieren, konnte die Dosis auf die nächste Stufe erhöht werden. Tolerierte ein Patient die Behandlung auch bei Dosisreduktion auf 15 mg nicht, wurde die Studienbehandlung permanent abgebrochen. Erlebten Patienten in den beiden Behandlungsarmen CTCAE Grad 3, 4 oder nicht tolerierbare Grad 2 Ereignisse, konnte die Studienbehandlung unterbrochen werden. Bei Unterbrechung der Studienbehandlung mit Dacomitinib aufgrund einer Grad 3 oder einer nicht tolerierbaren Grad 2-Toxizität, konnte die Behandlung mit der gleichen oder einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden. Bei Grad 4-Toxizitäten wurde eine Reduktion auf die nächste Dosisstufe vorgeschrieben. Bei Unterbrechung der Gefitinib Behandlung aufgrund von Grad 3, Grad 4 oder nicht tolerierbarer Grad 2-Toxizität hingegen, war es möglich, die Studienbehandlung mit einer täglichen Dosis von 250 mg oder mit einer Dosierung von 250 mg jeden zweiten Tag wieder aufzunehmen. Wurde Gefitinib nach Dosisunterbrechung mit einer Dosis von 250 mg an jedem zweiten Tag fortgesetzt, sollte der Prüfarzt alle Versuche unternehmen, um den Patienten wieder auf eine einmal tägliche Dosierung umzustellen. Bei Patienten mit einer Unterbrechung der Gefitinib-Behandlung aufgrund von behandlungsbezogenen Toxizitäten wurde die Behandlung permanent abgebrochen, sofern es innerhalb der zwei Wochen der Behandlungsunterbrechung nicht zu einer Genesung gekommen war, ausgenommen bestimmte klinische Umstände in Absprache mit dem Sponsor.

Von einer permanenten Dosisreduktion wurde auf Basis des 2. Datenschnittes bei 146/227 Patienten (64,3 %) im Dacomitinib-Arm sowie bei 12/224 Patienten (5,4 %) im Gefitinib-Arm Gebrauch gemacht. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Anhand der Zeit bis zur permanenten Dosisreduktion lässt sich beobachten, dass diese in der Dacomitinib-Gruppe im Median 6,2 Monate (95 %-KI [5,1; 7,9]) betrug und eine bzw. eine mehrmalige Dosisreduktion sehr zeitnah nach Initiierung der Studienmedikation erfolgte (siehe Abbildung 3).

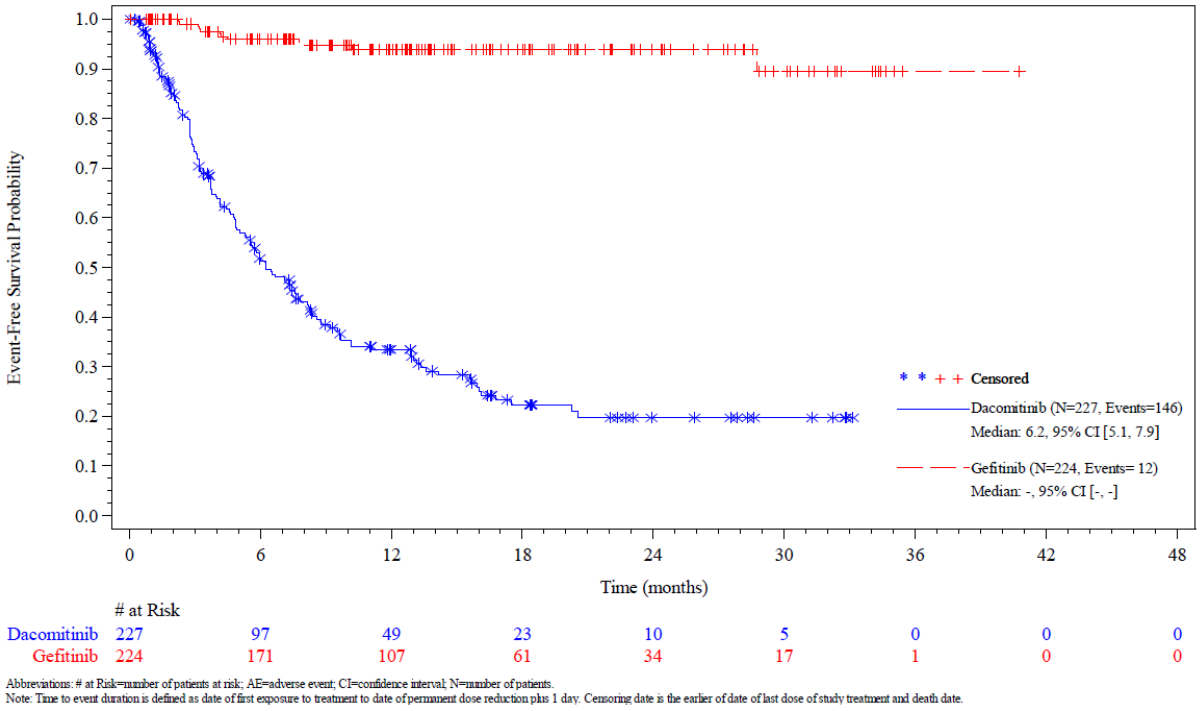


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur permanenten Dosisreduktion für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Betrachtet man zudem den Anteil an jeglichen Dosisreduktionen, so liegt dieser Anteil im 1. Datenschnitt mit 66,1 % (150/227 Patienten) sogar noch etwas höher. So betrug die mediane Zeit bis zur Dosisreduktion auf 30 mg in etwa 8 Wochen und eine nachfolgende Dosisreduktion auf 15 mg im Median 12 Wochen. (5)

Die Studie wurde anhand von drei Populationen analysiert. Die *Intention-to-Treat* (ITT)-Population umfasste alle Patienten, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie eine Studienmedikation erhalten haben. Anhand der ITT-Population wurden primär die Wirksamkeitsendpunkte und Patientenmerkmale untersucht. Die *As-Treated* (AT)-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Eine Auswertung erfolgte auf Basis der Behandlung, welche die Patienten erhalten hatten. Die *As-Treated*-Population entsprach gleichzeitig der *Safety*-Population. Diese Population wurde primär für die Bewertung der Sicherheitsauswertungen herangezogen. Die beiden definierten Patientenpopulationen unterschieden sich durch einen Patienten im Gefitinib-Arm (ITT-Population: 227 Patienten [Dacomitinib] versus 225 Patienten [Gefitinib]; *Safety*-Population: 227 Patienten [Dacomitinib] versus 224 Patienten [Gefitinib]). Darüber hinaus wurden die patientenberichteten Endpunkte (PRO; *Patient reported outcomes*) anhand der PRO-Population ausgewertet. Diese beinhaltete alle Patienten, bei denen ein Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens ein weiterer Fragebogen nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation vorlagen.

Primärer Endpunkt der ARCHER 1050-Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS), welches durch einen verblindeten IRC-Review beurteilt wurde und wie folgt definiert war: Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer Krankheitsprogression nach RECIST Version 1.1, bewertet anhand eines IRC-Review oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. Die sekundären Endpunkte der Studie bestanden aus dem „besten Gesamtansprechen", dem „Gesamtüberleben", der „Dauer des Ansprechens", der „Zeit bis zum Behandlungsversagen", der „*Restricted Mean Survival Time*", dem „allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D)", der „krankheitsbedingten Symptomatik und der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität" (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) sowie der Nebenwirkungen.

Das *Screening* fand 28 Tage vor dem Beginn der Studienbehandlung statt. Für die Primäranalyse wurde angenommen, dass ungefähr 440 randomisierte Patienten sowie mindestens 256 PFS-Ereignisse benötigt werden, um eine 90 %-ige *Power* und eine Verbesserung des PFS um ≥ 50 % zu erzielen. Für den primären Endpunkt PFS war keine Interimsanalyse geplant. Allerdings fand zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse eine geplante Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (OS) statt. Die finale Analyse zum OS wurde durchgeführt, nachdem mindestens 201 Todesfälle eingetreten waren. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 29. Juli 2016 (finale PFS-Analyse) waren 167 Todesfälle (76 Todesfälle im Dacomitinib-Arm [33,5 %] und 91 Todesfälle im Gefitinib-Arm [40,4 %]) eingetreten. Mindestens 28 Tage und nicht mehr als 35 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine Sicherheitsnachbeobachtung. Alle Patienten (unabhängig vom Grund des Abbruchs der Studienbehandlung) wurden zwecks nachfolgenden systemischen Antikrebstherapien sowie Überlebensstatus etwa alle zwei Monate bis zu 48 Monate ab dem Zeitpunkt der ersten Dosierung nachbeobachtet. Das Design dieser Studie erlaubte Patienten keinen Wechsel von einem Behandlungsarm zum anderen beim Eintritt einer Krankheitsprogression.

Insgesamt erhielten noch 49 Patienten im Dacomitinib-Arm (21,6 %) und 18 Patienten im Gefitinib-Arm (8,0 %) zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes am 17. Februar 2017 eine Studienmedikation (siehe Tabelle 4-18). Unter Einbeziehung der Patienten im *Follow-up* nahmen insgesamt noch 102 Patienten (44,9 %; Dacomitinib) bzw. 85 Patienten (37,8 %; Gefitinib) an der Studie teil. Folglich wurde von 125 Patienten im Dacomitinib-Arm (55,1 %) und 140 Patienten im Gefitinib-Arm (62,2 %) die Studie abgebrochen. Der primäre Grund für einen Studienabbruch beruhte maßgeblich auf der Anzahl an Todesfällen. Im Gefitinib-Arm lag die Anzahl an Todesfällen mit 52,0 % (117 Patienten) im Vergleich zu 45,4 % (103 Patienten) etwas höher als im Dacomitinib-Arm. Der zweithäufigste Grund für einen Studienabbruch konnte auf die fehlende Teilnahme der Patienten am *Follow-up* zurückgeführt werden (Dacomitinib: 7,5 % vs. Gefitinib: 5,3 %).

Tabelle 4-18: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe für den 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

	Dacomitinib (N = 227)	**Gefitinib (N = 225)**
Randomisiert	227 (100,0 %)	225 (100,0 %)
behandelt	227 (100,0 %)	224 (99,6 %)
Behandlung abgebrochen	178 (78,4 %)	206 (91,6 %)
Behandlung andauernd	49 (21,6 %)	18 (8,0 %)
Studie abgebrochen	125 (55,1 %)	140 (62,2 %)
Studie andauernd (einschließlich *Follow-up*)	102 (44,9 %)	85 (37,8 %)
Primärer Grund für den Behandlungsabbruch	178 (78,4 %)	206 (92,0 %)
Objektive Krankheitsprogression oder Rezidiv	91 (40,1 %)	123 (54,9 %)
Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus	28 (12,3 %)	35 (15,6 %)
Unter der Behandlung auftretende UE	41 (18,1 %)	29 (12,9 %)
Im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend	23 (10,1 %)	15 (6,7 %)
Nicht im Zusammenhang mit der Studien-medikation stehend	18 (7,9 %)	14 (6,3 %)
Nicht unter der Behandlung aufgetretene UE	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Medikationsfehler	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Patient verstorben	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Protokollverletzung	0 (0,0 %)	2 (0,9 %)
Lost-to-Follow-up	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)
Rücknahme der Einwilligung	10 (4,4 %)	8 (3,6 %)
Beendigung der Studie durch den Sponsor	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Andere Gründe	7 (3,1 %)	8 (3,6 %)
Primärer Grund für den Abbruch der Studie		
Tod	103 (45,4 %)	117 (52,0 %)
Studie vom Sponsor abgebrochen	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

	Dacomitinib (N = 227)	**Gefitinib (N = 225)**
Patient hat sich nicht an Nachbeobachtungen beteiligt	17 (7,5 %)	12 (5,3 %)
Lost to Follow-up	4 (1,8 %)	6 (2,7 %)
Medikationsfehler ohne damit verbundenes unerwünschtes Ereignis	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zulassungskriterien nicht erfüllt	0 (0,0 %)	3 (1,3 %)
Andere Gründe	1 (0,4 %)	2 (0,9 %)
Quelle: (51)		

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika, welche für beide Datenschnitte identisch sind, sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar und homogen (siehe Tabelle 4-17).

Die Studienpopulation war im Mittel 61,2 Jahre (Dacomitinib) bzw. 60,9 Jahre (Gefitinib) alt. Die überwiegende Anzahl aller Studienteilnehmer wurde in Asien rekrutiert, welche im Dacomitinib-Arm einen Anteil in Höhe von 74,8 % (Europa: 25,2 %) und im Gefitinib-Arm einen Anteil von 77,8 % (Europa: 22,2 %) ausmachte. Während mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer aus China (50,2 % [Dacomitinib] vs. 52,0 % [Gefitinib]) stammten, war der geringste Anteil an Patienten aus Hong Kong (0,4 % [Dacomitinib] vs. 1,3 % [Gefitinib]). Folglich war der Großteil der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen asiatischer Herkunft (74,9 % [Dacomitinib] vs. 78,2 % [Gefitinib]) und ein geringerer Anteil weiß (24,7 % [Dacomitinib] vs. 21,8 % [Gefitinib]). In die Studie ARCHER 1050 wurde zudem ein größerer Anteil an Nichtrauchern eingeschlossen. Dieser lag im Dacomitinib-Arm bei 64,8 % und im Gefitinib-Arm bei 64,0 %.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika wiesen die Patienten überwiegend einen *ECOG-Performance Status* von 1 auf (67,0 % [Dacomitinib] vs. 72,4 % [Gefitinib]). Der Anteil des Vorliegens einer spezifischen EGFR-Mutation (Exon-19-Deletion bzw. L858R-Mutation in Exon 21) war in etwa vergleichbar, wenn auch eine Exon-19-Deletion in beiden Behandlungsgruppen geringfügig häufiger auftrat (59,0 % [Dacomitinib] vs. 59,1 % [Gefitinib]). Die mediane Zeit seit der histopathologischen Diagnose betrug im Dacomitinib-Arm 0,92 Monate bzw. 0,79 Monate im Gefitinib-Arm. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses befanden sich 81,1 % der Dacomitinib-Patienten und 81,3 % der Gefitinib-Patienten bereits im metastasierten Krankheitsstudium (Stadium IV). Unter Berücksichtigung des kurzen medianen Zeitraumes seit der initialen histopathologischen Diagnose unterzogen sich nur wenige Patienten einer vorherigen Krebsbehandlung. Die Häufigkeit und Art der vorherigen Krebsbehandlungen waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit einer Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs lag bei 9,3 % im Dacomitinib-Arm und 8,4 % im Gefitinib-Arm. Strahlentherapien erhielten 3,1 % Patienten in der Dacomitinib-Gruppe und 2,7 % Patienten

in der Gefitinib-Gruppe. Je zwei Patienten in den beiden Behandlungsgruppen erhielten eine platinbasierte Chemotherapie.

Neben den vielen Ähnlichkeiten in den beiden Studienarmen, gab es ein geringes Ungleichgewicht in der Anzahl männlicher und weiblicher Patienten. Im Dacomitinib-Arm waren im Vergleich zum Gefitinib-Arm weniger männliche Patienten vertreten (35,7 % [Dacomitinib] vs. 44,4 % [Gefitinib]), wodurch bedingt der Anteil an Frauen im Dacomitinib-Arm größer war als im Vergleichsarm (64,3 % [Dacomitinib] vs. 55,6 % [Gefitinib]).

Hinsichtlich der Behandlungsdauer gab es deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Während die Patienten in der Dacomitinib-Gruppe zum 2. Datenschnitt im Median 66,6 Wochen behandelt wurden, war der Zeitraum im Gefitinib-Arm mit einer medianen Behandlungsdauer von 52,1 Wochen insgesamt 14,5 Wochen kürzer (siehe Tabelle 4-19).

Bei Betrachtung der nachfolgenden systemischen Therapie, welche in mehr als 5 % der Fälle in mindestens einem Studienarm verabreicht worden sind, können diese als hinreichend vergleichbar angesehen werden (siehe Tabelle 4-20).

Tabelle 4-19: Behandlungsdauer (ITT-Population) zum 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

	Dacomitinib (N = 227)	**Gefitinib (N = 225)**
Behandlungsdauer (Wochen)		
Median	66,6	52,1
Minimum; Maximum	0,3–191,7	0,3–177,3
Kategorien der Behandlungsdauer (Wochen); n (%)		
0–< 4	7 (3,1 %)	4 (1,8 %)
4–< 8	14 (6,2 %)	13 (5,8 %)
8–< 12	9 (4,0 %)	6 (2,7 %)
12–< 16	10 (4,4 %)	4 (1,8 %)
16–< 20	5 (2,2 %)	5 (2,2 %)
20–< 24	1 (0,4 %)	4 (1,8 %)
24–< 52	47 (20,7 %)	76 (33,9 %)
52–< 104	71 (31,3 %)	75 (33,5 %)
≥ 104	63 (27,8 %)	37 (16,5 %)

Quelle:(54)
N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

Tabelle 4-20: Anzahl an Patienten mit einer nachfolgenden systemischen Therapie (ITT-Population) zum 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

	Dacomitinib (N = 227)	**Gefitinib (N = 225)**
Anzahl an Patienten mit jeglicher nachfolgenden systemischen Therapie	113 (49,8 %)	140 (62,2 %)
Pemetrexed	65 (28,6 %)	64 (28,4 %)
Cisplatin	38 (16,7 %)	42 (18,7 %)
Carboplatin	34 (15,0 %)	37 (16,4 %)
Osimertinib	32 (14,1 %)	47 (20,9 %)
Docetaxel	22 (9,7 %)	14 (6,2 %)
Gefitinib	18 (7,9 %)	16 (7,1 %)
Gemcitabin	17 (7,5 %)	17 (7,6 %)
Erlotinib	14 (6,2 %)	20 (8,9 %)
Paclitaxel	13 (5,7 %)	20 (8,9 %)

Quelle: (51)
N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Analyse der demographischen sowie auch der krankheitsspezifischen Charakteristika der Studie ARCHER 1050 lässt darauf schließen, dass das Patientenkollektiv der Studie nicht vom Patientenkollektiv in Deutschland abweicht. So entspricht die Verteilung männlicher und weiblicher Patienten in der Studie (60,0 % [Frauen] vs. 40,0 % [Männer]) der Verteilung aus der deutschen Beobachtungsstudie REASON (61,6 % [Frauen] vs. 38,4 % [Männer]). (55) Das mediane Alter der Studienpopulation (61,1 Jahre) war etwas jünger verglichen mit den Angaben zu den *Baseline*-Charakteristika von Erstlinie-Patienten mit EGFR-Mutation aus dem CRISP-Register (69,0 Jahre). (56) Darüber hinaus zeigte sich auch im Verhältnis der Raucherstatus (Studienpopulation: Nichtraucher = 64,4 %; ehemaliger Raucher = 28,1 %; Raucher = 7,5 % bzw. REASON-Studie: Nichtraucher = 45,6 %; ehemaliger Raucher = 35,4 %; Raucher = 18,0 %) sowie das Krankheitsstadium (Studienpopulation: Stadium IIIb = 7,5 %; Stadium IV = 93,5 % bzw. REASON-Studie: Stadium IIIb = 7,9 %; Stadium IV = 91,9 %) zu den deutschen Daten in der Beobachtungsstudie ausreichend vergleichbar. (56, 55) Betrachtet man zudem die in der ARCHER 1050-Studie verabreichten nachfolgenden systemischenTherapien (Pemetrexed, Platinderivate, Osimertinib, Gefitinib, Docetaxel und weitere), so entspricht dies dem Behandlungsalgorithmus in deutschen Leitlinienempfehlungen. (57)

Die Erhebung der patientenrelevanten Endpunkte beruht auf international wie auch national anerkannten Parametern, welche auch in Deutschland bei der Behandlung der Patienten unter anderem zur Verlaufskontrolle der Erkrankung eingesetzt werden.

Zusammenfassend kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse der ARCHER 1050-Studie unter Berücksichtigung der Unsicherheit, welche die Übertragbarkeit klinischer Daten in sich birgt, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ARCHER 1050	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie ARCHER 1050 erfolgte die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Rasse, EGFR-Mutationsstatus). Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Zuweisung der Patienten zu einer Therapiegruppe über ein IWRS gewährleistet.

Die ARCHER 1050-Studie ist eine offene Studie, bei der weder die Patienten noch die Behandler bezüglich der jeweiligen Behandlung verblindet waren. Um eine objektive Beurteilung der Ereignisse für den primären Endpunkt in der Studie sicherzustellen, wurde dieser mittels einen verblindeten unabhängigen radiologischen zentralen Reviews bewertet. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die im Studienprotokoll geplanten und vorgestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind im klinischen Studienbericht dargestellt sowie publiziert.

Es wurde eine präspezifizierte Interimsanalyse zum OS als *Futility*-Analyse durchgeführt. Diese wurde verdeckt von einem Pfizer-unabhängigen Statistiker und dem *Independent Data Monitoring Committee* ausgewertet. Die Studie wurde nach der Interimsanalyse fortgesetzt und nicht abgebrochen. Es ist demnach nicht davon auszugehen, dass das

Verzerrungspotenzial hiervon beeinflusst wird. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

Vor dem Hintergrund der hier aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als niedrig eingestuft.

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.

Der nachfolgende Abschnitt 4.3.1.3 zu den Ergebnissen der Studie ARCHER 1050 bezieht sich nur auf die Patientenpopulation a) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten). Für die Patientenpopulation b) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten) liegt keine relevante Studie und folglich auch keine Ergebnisse vor.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie	Nutzendimension	Endpunkt	Untersucht in der Studie
ARCHER 1050 (A7471050)	Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	ja
	Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja
		Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	ja
		Bewertung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13	ja
		Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS	ja
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30	ja
	Nebenwirkungen	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (einschließlich progressionsbereinigter Auswertung)	ja
		Unerwünschte Ereignisse mit einem *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad ≥ 3 (einschließlich progressionsbereinigter Auswertung)	ja
		Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (einschließlich progressionsbereinigter Auswertung)	ja
		Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	ja

Studie	Nutzendimension	Endpunkt	Untersucht in der Studie
		• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse o Schleimhautentzündung (PT) o Diarrhö und assoziierte Nebenwirkungen (Cluster) o Hautausschlag/ Dermatitis akneiform (Cluster) o sonstige Hauttoxizitäten (Cluster) o Stomatitis (Cluster) o leberbezogene Laboruntersuchungen (Cluster) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse o Lungenembolie (PT) o tiefe Beinvenenthrombose (PT) o Atemnot oder –fehler (PT) o Dyspnoe (mit Ausnahme einer Dyspnoe aufgrund einer interstitiellen Lungenerkankung [ILD]) (PT) • Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % • Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %	

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life-5 Dimensions-Fragebogens*; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben“ – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
ARCHER 1050	Definition Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache. Datenerhebung Jeder Patient wurde hinsichtlich des Überlebensstatus bis zu 48 Monate vom Datum der ersten Dosierung nachbeobachtet. Ein Telefonkontakt im Abstand von ungefähr allen zwei Monaten mit Beginn der *Follow-up*-Visite nach Behandlungsende war vorgesehen. Datenanalyse *Primäranalyse* Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit bis zum Versterben (in Monaten, inklusive 95 %-KI) und das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI als Effektschätzer. Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß Randomisierung (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Das mediane OS und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. *Relevanter Datenschnitt:* • 2. Datenschnitt von 17.02.2017: Finale Analyse zum Gesamtüberleben bei Vorliegen von insgesamt 220 Todesfällen. *Zensierung* In Abwesenheit einer Bestätigung des Todes, wurde die Überlebenszeit zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch lebte, zensiert (das heißt, zum letzten bekannten Zeitpunkt des Überlebens im Langzeit-*Follow-up*). Die Dauer des OS wurde wie folgt kalkuliert: OS (Monate) = [Todesdatum oder letztes bekanntes Überlebensdatum – Randomisierungsdatum + 1]/30,4375 Insofern fehlende Informationen über das Überleben nach Studienbeginn vorlagen, wurden Patienten zum Randomisierungsdatum zensiert.

Quelle: (51, 5)

Abkürungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) 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
ARCHER 1050	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden. Trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und Behandlern ist somit davon auszugehen, dass das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes nicht beeinflusst.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte auf Basis der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten einschließt, unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die zugrundeliegende statistische Auswertungsmethodik sowie die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben der Studie ARCHER 1050 sind in den Studienunterlagen transparent beschrieben und auch bereits publiziert. Eine ergebnisgesteuerte Auswertung der Daten sowie eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist daher auszuschließen.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll war transparent.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher trotz des offenen Studiendesigns insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ 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 „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Gesamtüberleben (OS) – 2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
ITT-Population[c]	103/227 (45,4)	34,1 [29,5; 37,7]	117/225 (52,0)	26,8 [23,7; 32,1]	0,760 [0,582; 0,993] p = 0,0438

Quelle: (51)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß Randomisierung (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt

b: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OS: Gesamtüberleben

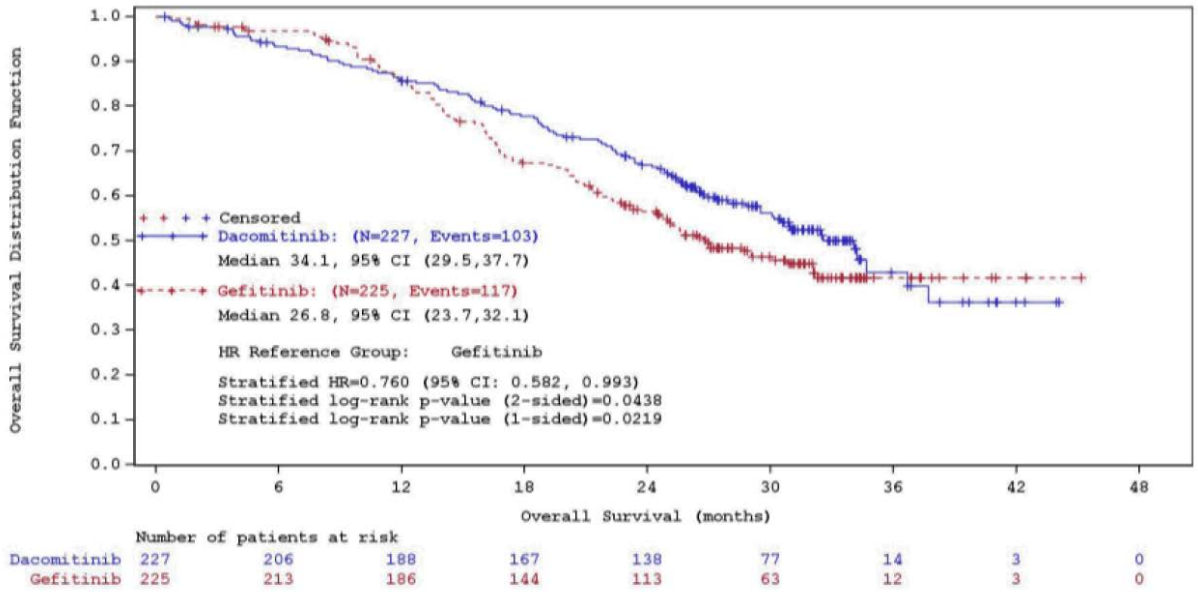


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (51)

Zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse waren im Dacomitinib-Arm 103 Patienten (45,4 %) bzw. 117 Patienten (52,0 %) im Gefitinib-Arm verstorben. Das mediane Gesamtüberleben im Dacomitinib-Arm betrug 34,1 Monate (95 %-KI [29,5; 37,7]), während die Patienten in der Gefitinib-Gruppe im Median 26,8 Monate (95 %-KI [23,7; 32,1]) überlebten. Somit verlängerte eine Behandlung mit Dacomitinib das Gesamtüberleben im Median um 7,3 Monate. Dieser Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,760 (95 %-KI [0,582; 0,993], p = 0,0438) statistisch signifikant und weist unter Behandlung mit Dacomitinib eine klinisch bedeutende Reduktion des Mortalitätsrisikos um 24,0 % im Vergleich zu Gefitinib auf.

In der Abbildung 4 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben für die Primäranalyse dargestellt.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt: „Progressionsfreies Überleben (PFS)“

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 des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
ARCHER 1050	Definition Das Progressionsfreie Überleben (PFS), gemäß verblindetem unabhängigem radiologischen zentralen (*independent radiologic central*; IRC) Review, wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nach RECIST Version 1.1, bewertet anhand eines IRC-Review, oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. Für diesen Endpunkt musste lediglich die Krankheitsprogression durch das IRC bestätigt werden. Der IRC-Review wurde von mindestens 2 unabhängigen radiologischen Experten und einem weiteren radiologischen Experten zur Adjudikation durchgeführt. Datenerhebung Patienten ohne einen Nachweis einer Progression zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation wurden bis zu einer Krankheitsprogression nachbeobachtet. Eine erneute Tumorbeurteilung wurde ungefähr alle acht Wochen vom Zeitpunkt des CT/ MRT bei Ende der Studienbehandlung empfohlen. Datenanalyse *Primäranalyse* Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression (in Monaten, inklusive 95 %-KI) und das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI als Effektschätzer. Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß Randomisierung (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Das mediane PFS und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. *Relevanter Datenschnitt* • 1. Datenschnitt am 29.07.2016: Finale PFS-Analyse. *Zensierung* Folgende Zensierungsregeln waren im Studienbericht prädefiniert: • Patienten, bei denen zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren, die noch keine neue (nicht im Protokoll definierte) Antikrebsbehandlung gestartet haben, die progressionsfrei waren und die einen Wert zu *Baseline* und mindestens eine Krankheitsbeurteilung während der Studie aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung, welche das Fehlen einer Krankheitsprogression verifizierte, zensiert. • Patienten, bei denen zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren, die eine neue (nicht im Protokoll definierte) Antikrebsbehandlung gestartet haben, die progressionsfrei waren und die einen Wert zu *Baseline* und mindestens eine Krankheitsbeurteilung während der Studie aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung, welche vor dem Start der neuen Behandlung keine Progression dokumentierte, zensiert. • Patienten mit einer unzureichenden Krankheitsbeurteilung zu *Baseline* wurden zum

Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Patienten ohne Krankheitsbeurteilung während der Behandlung wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, es sei denn der Patient verstarb vor der ersten geplanten Beurteilung (in welchem Fall der Tod ein Ereignis war). • Patienten, welche nach Beginn einer neuen Antikrebsbehandlung einen Progress erfuhren, wurden zum Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung, welche vor dem Start der neuen Behandlung keine Progression dokumentierte, zensiert. • Patienten mit einem dokumentierten Progress oder Tod nach einem nicht akzeptierbarem langen Intervall (> 16 Wochen; gewöhnlich ≥ 2 fehlende oder unklare Beurteilungen) seit der letzten Tumorbeurteilung, wurden zum Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung, welche keine Progression dokumentierte, zensiert. Die Dauer des PFS wurde wie folgt kalkuliert: PFS (Monate) = [Progression/ Todesdatum [Zensierungsdatum] – Randomisierungsdatum + 1]/30,4375
Quelle: (5) Abkürzungen: CT: Computertomographie; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben

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 Progressionsfreies Überleben (PFS) 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
ARCHER 1050	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Das Progressionsfreie Überleben wurde anhand der RECIST-Kriterien bestimmt und durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen radiologischen Review beurteilt. Der IRC-Review wurde von mindestens 2 unabhängigen radiologischen Experten und einem weiteren radiologischen Experten bei abweichenden Meinungen durchgeführt. Folglich ist davon auszugehen, dass trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und Behandlern, das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes nicht beeinflusst.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben erfolgte auf Basis der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten einschließt, unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die zugrundeliegende statistische Auswertungsmethodik sowie die Ergebnisse zu dem Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie ARCHER 1050 sind in den Studienunterlagen transparent beschrieben und auch bereits publiziert. Eine ergebnisgesteuerte Auswertung der Daten sowie eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist daher auszuschließen.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll war transparent. Weitere Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde objektiv durch einen verblindeten unabhängigen zentralen Review erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher trotz des offenen Studiendesigns insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ 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 „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Progressionsfreies Überleben (PFS) – 1. Datenschnitt zum 29.07.2016					
ITT-Population[c]	136/227 (59,9)	14,7 [11,1; 16,6]	179/225 (79,6)	9,2 [9,1; 11,0]	0,589 [0,469; 0,739] p < 0,0001

Quelle: (5)

Datenschnitt: 29.07.2016 (1. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß Randomisierung (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Das mediane PFS wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention-to-Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PFS: Progressionsfreies Überleben

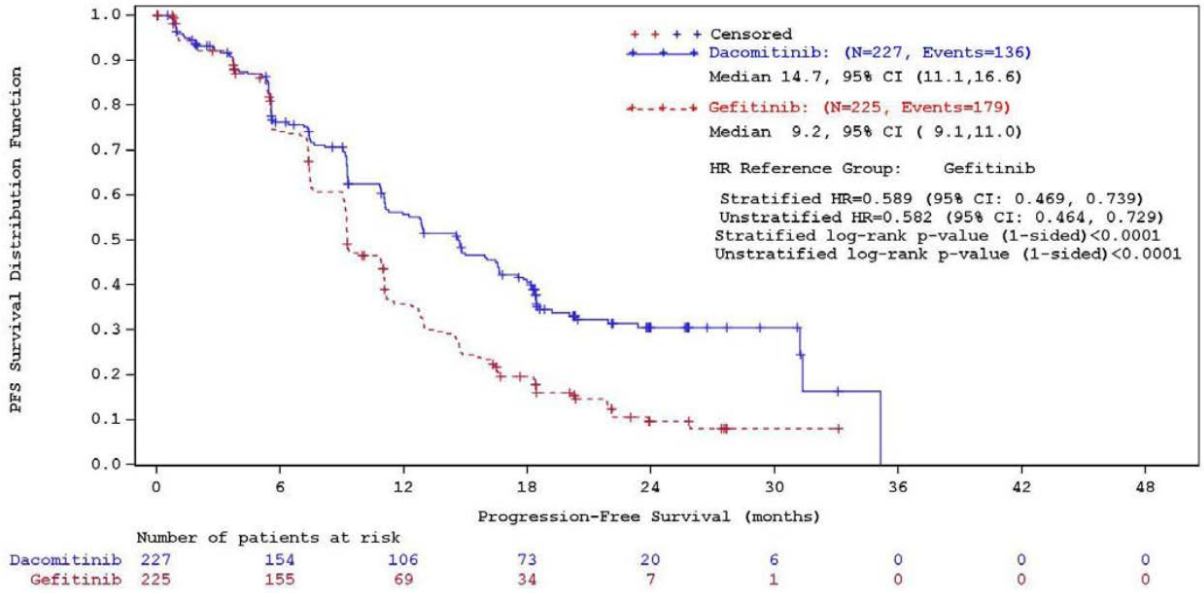


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für das Progressionsfreie Überleben für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 (finale PFS-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (5)

Die Auswertung des Progressionsfreien Überlebens auf Basis des IRC erfolgte anhand der ITT-Population. Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse (1. Datenschnitt: 29.07.2016) betrug der Anteil an Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der Behandlung mit Dacomitinib 59,9 % (136/227) im Vergleich zu 79,6 % (179/225) unter einer Behandlung mit Gefitinib. Eine Krankheitsprogression trat im Median unter Dacomitinib 5,5 Monate später ein als unter Gefitinib. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Dacomitinib, welches mit einer Risikoreduktion um 41,1 % für eine Krankheitsprogression einherging (HR = 0,589 (95 %-KI [0,469; 0,739]), p < 0,0001).

In der Abbildung 5 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben der finalen Analyse dargestellt.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt: „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“

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 des Endpunkts krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Studie	Operationalisierung
ARCHER 1050	Definition Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für Krebspatienten krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der Lebensqualität. Es handelt sich dabei um einen Fragebogen aus insgesamt 30 Fragen, der neben dem globalen Gesundheitszustand unter anderem Fragen zu acht tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen (Müdigkeit/ Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Schwierigkeiten stellt, welche der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Die Werte der einzelnen Skalen liegen zwischen 0 und 100. Negative Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik an. In der zugrundeliegenden Studie wurde die Version 3.0 des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Datenerhebung Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst zu Studienbeginn (am ersten Tag des ersten Therapiezyklus), an Tag 8 und Tag 15 des ersten Therapiezyklus, zu jedem weiteren Zyklusbeginn, zu Studienende (bzw. bei Studienabbruch) vor der Abschlussvisite sowie zur *Follow-up*-Visite nach Behandlung (28 bis 35 Tage nach der Visite zu Studienende) ausgefüllt. Datenanalyse *Primäranalyse* Die Analyse der krankheitsspezifischen Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 erfolgt auf Basis der PRO-Population, welche alle Patienten einschließt, bei denen ein Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens ein weiterer Fragebogen nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation vorlag. Die Analyse erfolgte basierend auf klinischen Relevanzschwellen und es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (TTD) anhand der medianen Zeit bis zur Verschlechterung inklusive 95 %-KI, des HR inklusive 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, berechnet mittels des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), präsentiert. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. Eine Verschlechterung der Symptomatik von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (28), weshalb die Analysen mit einer MID ≥ 10 Punkten durchgeführt wurden. *Relevanter Datenschnitt:* • 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 *Sensitivitätsanalyse* Zeit bis zur andauernden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, definiert als in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten. Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt. *Supportive Analysen:* • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik auf Basis des 1. Datenschnitt vom 29.07.2016 • Ergänzend wurde eine MMRM-Analyse berechnet. Dabei galten die Behandlung, die Behandlungszeit, die *Treatment by Time*-Interaktion und die Ausgangswerte

als Kovariaten.

Als Analyse auf Basis des MMRM wird

die Veränderung zum Ausgangswert mit

- den Mittelwerten inklusive Standardabweichung (SD)
- die Differenz (Δ) Endwert (EOT) – Ausgangswert (*Baseline*) inklusive Standardfehler (SE)
- und der LS-MD mit SE, 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, dargestellt.
- Eine Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte auf Basis des *Hedges´g*.

Zensierung

Die Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem Sie die Bewertung des Fragebogens abgeschlossen haben, zensiert.

Quelle: (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; PRO: *Patient-Reported Outcome*; PFS: Progressionsfreies Überleben; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTD: *Time to Deteriation*

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 Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) 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
ARCHER 1050	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die krankheitsspezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung hatten.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der krankheitsspezifischen Symptomatik erfolgte auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen die Bewertung eines Fragebogens zu Studienbeginn und mindestens ein weiterer Fragebogen nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die krankheitsspezifischen Symptome vorlagen (PRO-Population). Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist differenziert nach Symptom je Behandlungsgruppe in Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32 dargestellt. Der Rücklauf der Fragebögen lag sowohl im Dacomitinib- als auch im Gefitinib-Arm zu allen Erhebungszeitpunkten deutlich über 90 % für den Anteil an Patienten, die alle Fragen beantwortet haben.

Die Voraussetzung für die Berechnung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen *Scores* ist das Vorliegen einer Messung von ebendiesem. Damit entspricht die ITT-Population für diese Analysen der PRO-Population. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass durch diese Auswertung das ITT-Prinzip durchbrochen wird. Daher ist anzunehmen, dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die zugrundeliegende statistische Auswertungsmethodik sowie die Ergebnisse zu dem Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) der Studie ARCHER 1050 sind in den Studienunterlagen transparent beschrieben. Die Ergebnisse wurden noch nicht publiziert. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll war transparent. Weitere Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes als potentiell hoch eingestuft.

Tabelle 4-31: Rücklaufquoten der Patienten in der Interventionsgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Zeitpunkt	**Dacomitinib**										
	Patienten unter Risiko n (%)	**Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)**	**Patienten, die alle Fragen beantwortet haben**								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	**Übelkeit/ Erbrechen n (%)**	**Schmerz n (%)**	**Dyspnoe n (%)**	**Schlaf-losigkeit n (%)**	**Appetit-losigkeit n (%)**	**Obstipation n (%)**	**Diarrhö n (%)**	**Finanzielle Schwierig-keiten n (%)**
Baseline	226 (100,0 %)	226 (100,0 %)	224 (99,1 %)	225 (99,6 %)	225 (99,6 %)	225 (99,6 %)	226 (100,0 %)	226 (100,0 %)	225 (99,6 %)	225 (99,6 %)	226 (100,0 %)
Zyklus 1/ Tag 8	226 (100,0 %)	217 (96,0 %)	216 (99,5 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	216 (99,5 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)
Zyklus 1/ Tag 15	226 (100,0 %)	201 (88,9 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	200 (99,5 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	200 (99,5 %)	201 (100,0 %)
Zyklus 2/ Tag 1	217 (96,0 %)	217 (96,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	216 (99,5 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	216 (99,5 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)
Zyklus 3/ Tag 1	202 (89,4 %)	202 (89,4 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	201 (99,5 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)
Zyklus 4/ Tag 1	195 (86,3 %)	195 (86,3 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)
Zyklus 5/ Tag 1	190 (84,1 %)	190 (84,1 %)	189 (99,5 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)
Zyklus 6/ Tag 1	182 (80,5 %)	182 (80,5 %)	180 (98,9 %)	181 (99,5 %)	181 (99,5 %)	182 (100,0 %)	182 (100,0 %)	182 (100,0 %)	181 (99,5 %)	181 (99,5 %)	181 (99,5 %)
Zyklus 7/ Tag 1	178 (78,8 %)	178 (78,8 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Zyklus 8/ Tag 1	171 (75,7 %)	171 (75,7 %)	170 (99,4 %)	170 (99,4 %)	170 (99,4 %)	171 (100,0 %)	171 (100,0 %)	171 (100,0 %)	170 (99,4 %)	170 (99,4 %)	170 (99,4 %)
Zyklus 9/ Tag 1	164 (72,6 %)	164 (72,6 %)	163 (99,4 %)	164 (100,0 %)	163 (99,4 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)
Zyklus 10/ Tag 1	155 (68,6 %)	155 (68,6 %)	152 (98,1 %)	155 (100,0 %)	154 (99,4 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)
Zyklus 11/ Tag 1	149 (65,9 %)	148 (65,5 %)	146 (98,6 %)	147 (99,3 %)	146 (98,6 %)	148 (100,0 %)	148 (100,0 %)	147 (99,3 %)	147 (99,3 %)	146 (98,6 %)	147 (99,3 %)
Zyklus 12/ Tag 1	143 (63,3 %)	141 (62,4 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)
Zyklus 13/ Tag 1	137 (60,6 %)	134 (59,3 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)
Zyklus 14/ Tag 1	130 (57,5 %)	130 (57,5 %)	129 (99,2 %)	129 (99,2 %)	129 (99,2 %)	129 (99,2 %)	129 (99,2 %)	129 (99,2 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)
Zyklus 15/ Tag 1	124 (54,9 %)	124 (54,9 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)
Zyklus 16/ Tag 1	120 (53,1 %)	119 (52,7 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)
Zyklus 17/ Tag 1	114 (50,4 %)	112 (49,6 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	111 (99,1 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Zyklus 18/ Tag 1	110 (48,7 %)	108 (47,8 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)
Zyklus 19/ Tag 1	106 (46,9 %)	103 (45,6 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)
Zyklus 20/ Tag 1	102 (45,1 %)	98 (43,4 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)
Zyklus 21/ Tag 1	88 (38,9 %)	88 (38,9 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)
Zyklus 22/ Tag 1	81 (35,8 %)	80 (35,4 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)
Zyklus 23/ Tag 1	78 (34,5 %)	73 (32,3 %)	73 (100,0 %)	72 (98,6 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	72 (98,6 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)
Zyklus 24/ Tag 1	73 (32,3 %)	70 (31,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)
Zyklus 25/ Tag 1	64 (28,3 %)	62 (27,4 %)	62 (100,0 %)	61 (98,4 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	61 (98,4 %)	60 (96,8 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)
Zyklus 26/ Tag 1	63 (27,9 %)	59 (26,1 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	58 (98,3 %)	59 (100,0 %)
Zyklus 27/ Tag 1	60 (26,5 %)	56 (24,8 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	55 (98,2 %)	56 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Zyklus 28/ Tag 1	59 (26,1 %)	56 (24,8 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	55 (98,2 %)	56 (100,0 %)
Zyklus 29/ Tag 1	57 (25,2 %)	53 (23,5 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	52 (98,1 %)	53 (100,0 %)
Zyklus 30/ Tag 1	47 (20,8 %)	45 (19,9 %)	44 (97,8 %)	45 (100,0 %)	44 (97,8 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	44 (97,8 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)
Zyklus 31/ Tag 1	41 (18,1 %)	41 (18,1 %)	39 (95,1 %)	40 (97,6 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	40 (97,6 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)
Zyklus 32/ Tag 1	37 (16,4 %)	36 (15,9 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)
Zyklus 33/ Tag 1	36 (15,9 %)	36 (15,9 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)
Zyklus 34/ Tag 1	36 (15,9 %)	36 (15,9 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0%)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)
Zyklus 35/ Tag 1	26 (11,5 %)	26 (11,5 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100.0%)
Zyklus 36/ Tag 1	21 (9,3 %)	20 (8,8 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)
Zyklus 37/ Tag 1	15 (6,6 %)	15 (6,6 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Zyklus 38/ Tag 1	10 (4,4 %)	9 (4,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)
Zyklus 39/ Tag 1	8 (3,5 %)	8 (3,5 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Zyklus 40/ Tag 1	6 (2,7 %)	5 (2,2 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)
Zyklus 41/ Tag 1	5 (2,2 %)	5 (2,2 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)
Zyklus 42/ Tag 1	4 (1,8 %)	4 (1,8 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)
Zyklus 43/ Tag 1	4 (1,8 %)	4 (1,8 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)
Zyklus 44/ Tag 1	3 (1,3 %)	3 (1,3 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)
Zyklus 45/ Tag 1	2 (0,9 %)	2 (0,9 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100.0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100.0 %)
Zyklus 46/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 47/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Zyklus 48/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 49/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Visite bei Behand-lungsende	–	138 (61,1 %)	138 (100,0 %)	138 (100,0 %)	138 (100,0 %)	138 (100,0 %)	138 (100,0 %)	138 (100,0 %)	138 (100,0 %)	138 (100,0 %)	138 (100,0 %)
Visite bei Sicher-heitsnach-beobachtu ng	–	89 (39,4 %)	88 (98,9 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)
Quelle: (58, 59)											

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten der Patienten in der Kontrollgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Zeitpunkt	Gefitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Baseline	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)
Zyklus 1/ Tag 8	222 (100,0 %)	209 (94,1 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)
Zyklus 1/ Tag 15	222 (100,0 %)	201 (90,5 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	200 (99,5 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	200 (99,5 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)
Zyklus 2/ Tag 1	213 (95,9 %)	211 (95,0 %)	210 (99,5 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	209 (99,1 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)
Zyklus 3/ Tag 1	203 (91,4 %)	203 (91,4 %)	201 (99,0 %)	202 (99,5 %)	202 (99,5 %)	203 (100,0 %)	203 (100,0 %)	203 (100,0 %)	202 (99,5 %)	202 (99,5 %)	202 (99,5 %)
Zyklus 4/ Tag 1	200 (90,1 %)	200 (90,1 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	199 (99,5 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	199 (99,5 %)
Zyklus 5/ Tag 1	195 (87,8 %)	195 (87,8 %)	193 (99,0 %)	193 (99,0 %)	193 (99,0 %)	194 (99,5 %)	194 (99,5 %)	194 (99,5 %)	193 (99,0 %)	193 (99,0 %)	193 (99,0 %)
Zyklus 6/ Tag 1	190 (85,6 %)	189 (85,1 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)
Zyklus 7/ Tag 1	181 (81,5 %)	178 (80,2 %)	177 (99,4 %)	177 (99,4 %)	177 (99,4 %)	177 (99,4 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	177 (99,4 %)	177 (99,4 %)	177 (99,4 %)

Zeitpunkt	Gefitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Zyklus 8/ Tag 1	173 (77,9 %)	167 (75,2 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)
Zyklus 9/ Tag 1	159 (71,6 %)	159 (71,6 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	158 (99,4 %)	158 (99,4 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)
Zyklus 10/ Tag 1	154 (69,4 %)	151 (68,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)
Zyklus 11/ Tag 1	141 (63,5 %)	139 (62,6 %)	137 (98,6 %)	138 (99,3 %)	138 (99,3 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	138 (99,3 %)	138 (99,3 %)	138 (99,3 %)
Zyklus 12/ Tag 1	128 (57,7 %)	126 (56,8 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)
Zyklus 13/ Tag 1	116 (52,3 %)	112 (50,5 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)
Zyklus 14/ Tag 1	106 (47,7 %)	103 (46,4 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)
Zyklus 15/ Tag 1	98 (44,1 %)	95 (42,8 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)
Zyklus 16/ Tag 1	86 (38,7 %)	86 (38,7 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)
Zyklus 17/ Tag 1	81 (36,5 %)	78 (35,1 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Zyklus 18/ Tag 1	76 (34,2 %)	72 (32,4 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)
Zyklus 19/ Tag 1	66 (29,7 %)	65 (29,3 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)
Zyklus 20/ Tag 1	64 (28,8 %)	61 (27,5 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)
Zyklus 21/ Tag 1	58 (26,1 %)	55 (24,8 %)	54 (98,2 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)
Zyklus 22/ Tag 1	55 (24,8 %)	52 (23,4 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)
Zyklus 23/ Tag 1	49 (22,1 %)	47 (21,2 %)	47 (100,0 %)	47 (100.0%)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)
Zyklus 24/ Tag 1	47 (21,2 %)	43 (19,4 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)
Zyklus 25/ Tag 1	41 (18,5 %)	37 (16,7 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)
Zyklus 26/ Tag 1	39 (17,6 %)	32 (14,4 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)
Zyklus 27/ Tag 1	35 (15,8 %)	29 (13,1 %)	29 (100,0 %)	28 (96,6 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Zyklus 28/ Tag 1	30 (13,5 %)	23 (10,4 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)
Zyklus 29/ Tag 1	29 (13,1 %)	21 (9,5 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)
Zyklus 30/ Tag 1	28 (12,6 %)	20 (9,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)
Zyklus 31/ Tag 1	26 (11,7 %)	17 (7,7 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)
Zyklus 32/ Tag 1	22 (9,9 %)	18 (8,1 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)
Zyklus 33/ Tag 1	19 (8,6 %)	15 (6,8 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Zyklus 34/ Tag 1	16 (7,2 %)	12 (5,4 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)
Zyklus 35/ Tag 1	14 (6,3 %)	11 (5,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)
Zyklus 36/ Tag 1	12 (5,4 %)	9 (4,1 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)
Zyklus 37/ Tag 1	9 (4,1 %)	8 (3,6 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Zyklus 38/ Tag 1	8 (3,6 %)	7 (3,2 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)
Zyklus 39/ Tag 1	3 (1,4 %)	3 (1,4 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)
Zyklus 40/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 41/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 42/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 43/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 44/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 45/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 46/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0(0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zyklus 47/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib										
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben								
			Müdigkeit / Fatigue n (%)	Übelkeit/ Erbrechen n (%)	Schmerz n (%)	Dyspnoe n (%)	Schlaf-losigkeit n (%)	Appetit-losigkeit n (%)	Obstipation n (%)	Diarrhö n (%)	Finanzielle Schwierig-keiten n (%)
Zyklus 48/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zyklus 49/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Visite bei Behand-lungsende	–	155 (69,8 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)
Visite bei Sicher-heitsnach-beobachtu ng	–	119 (53,6 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)
Quelle: (58, 59)											

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – MID ≥ 10 Punkte – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Müdigkeit/ Fatigue (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	141/226 (62,4)	2,9 [2,1; 5,6.]	145/222 (65,3)	5,2 [2,8; 8,8]	0,924 [0,730; 1,169] p = 0,4903
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	139/226 (61,5)	2,9 [2,1; 5,6.]	144/222 (64,9)	5,2 [2,8; 8,8]	0,928 [0,733; 1,175] p = 0,5162
Übelkeit/ Erbrechen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	128/226 (56,6)	10,3 [5,6; 14,0]	95/222 (42,8)	19,8 [14,0; n. e.]	1,410 [1,079; 1,842] p = 0,0104
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	127/226 (56,2)	10,3 [5,6; 14,0]	93/222 (41,9)	20,5 [14,0; n. e.]	1,439 [1,099; 1,884] p = 0,0069
Schmerzen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	146/226 (64,6)	3,8 [2,0; 5,6]	126/222 (56,8)	10,3 [6,6; 14,1]	1,271 [0,998; 1,617] p = 0,0433
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	145/226 (64,2)	3,8 [2,0; 5,6]	122/222 (55,0)	10,3 [6,6; 14,1]	1,304 [1,022; 1,663] p = 0,0266

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Dyspnoe (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	93/226 (41,2)	22,8 [16,8, n. e.]	86/222 (38,7)	24,3 [15,7; n. e.]	1,017 [0,755; 1,369] p = 0,9126
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	91/226 (40,3)	22,8 [16,8, n. e.]	84/222 (37,8)	24,3 [15,7; n. e.]	1,031 [0,764; 1,392] p = 0,8405
Schlaflosigkeit (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	111/226 (49,1)	15,0 [8,4; 30,0]	107/222 (48,2)	14,0 [8,4; 19,8]	1,029 [0,786; 1,345] p = 0,8337
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	111/226 (49,1)	15,0 [8,4; 27,1]	106/222 (47,7)	14,0 [8,4; 19,8]	1,037 [0,793; 1,357] p = 0,7856
Appetitlosigkeit (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	138/226 (61,1)	3,8 [2,1; 7,5]	116/222 (52,3)	13,1 [9,4; 15,2]	1,448 [1,129; 1,858] p = 0,0027
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	138/226 (61,1)	3,8 [2,1; 7,5]	115/222 (51,8)	13,1 [9,4; 15,2]	1,472 [1,146; 1,891] p = 0,0018
Obstipation (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	101/226 (44,7)	17,8 [13,2; 30,9]	89/222 (40,1)	19,8 [14,0; n. e.]	1,076 [0,806; 1,437] p = 0,6137
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	96/226 (42,5)	17,8 [13,2; n. e.]	88/222 (39,6)	19,8 [14,0; n. e.]	1,079 [0,806; 1,444] p = 0,6039

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Diarrhö (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	208/226 (92,0)	0,3 [0,3; 0,4]	166/222 (74,8)	2,0 [1,0; 2,9]	2,340 [1,881; 2,912] p < 0,0001
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	207/226 (91,6)	0,3 [0,3; 0,4]	165/222 (74,3)	2,0 [1,0; 2,9]	2,335 [1,876; 2,905] p < 0,0001
Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	85/226 (37,6)	n. e. [19,6; n. e.]	86/222 (38,7)	24,5 [16,8; n. e.]	0,931 [0,688; 1,259] p = 0,6378
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	85/226 (37,6)	n. e. [19,6; n. e.]	84/222 (37,8)	24,5 [16,8; n. e.]	0,949 [0,701; 1,285] p = 0,7322

Quelle: (60, 58, 61, 59)

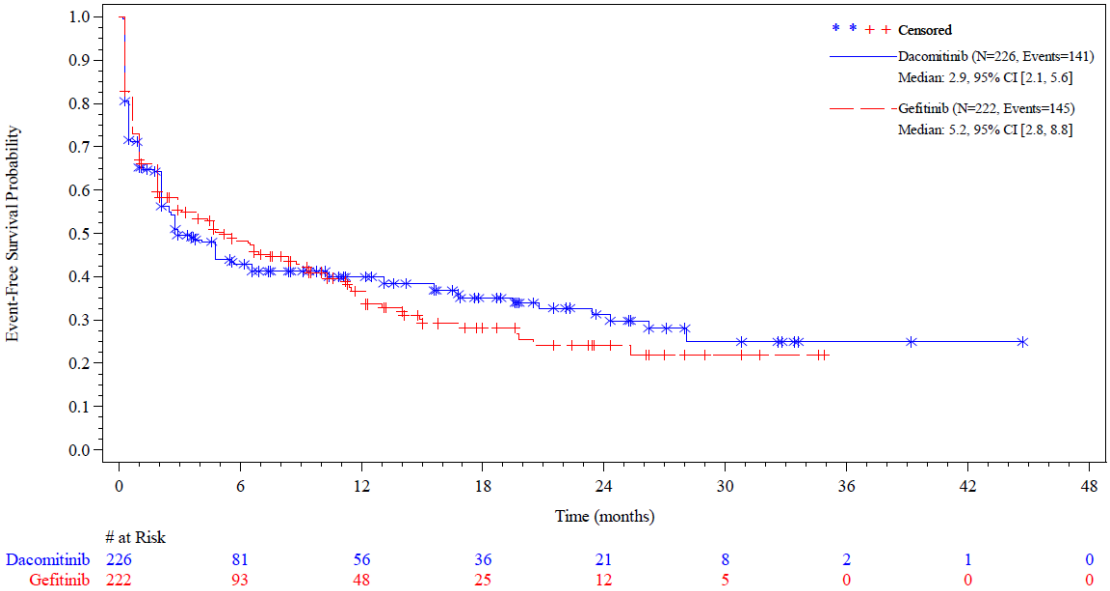
Datenschnitt: 29.07.2016 (1. Datenschnitt); 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard-Modells*, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

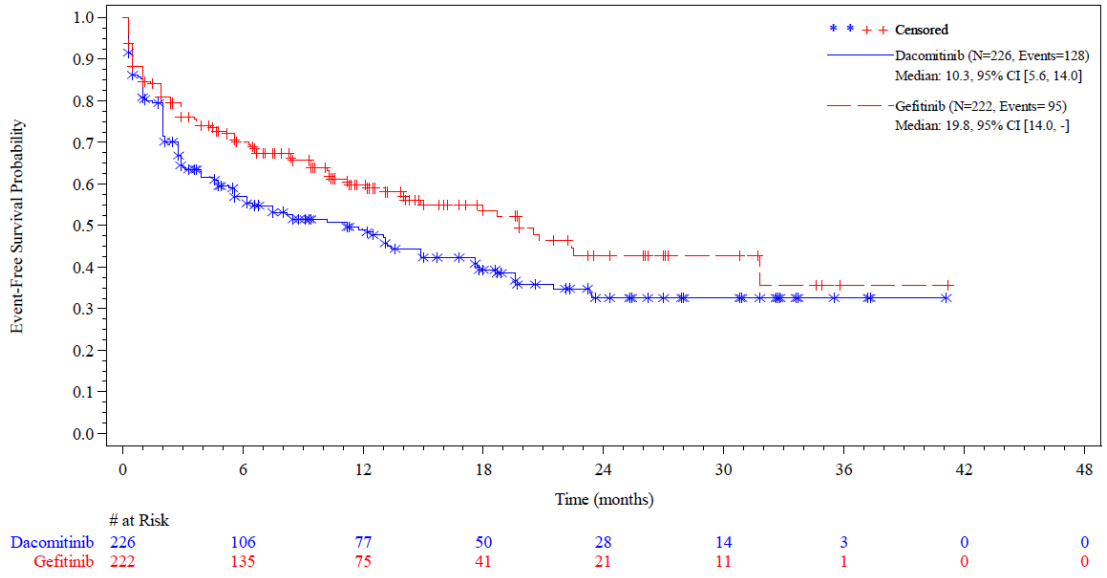
Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*



# at Risk									
Dacomitinib	226	81	56	36	21	8	2	1	0
Gefitinib	222	93	48	25	12	5	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Fatigue at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Fatigue.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

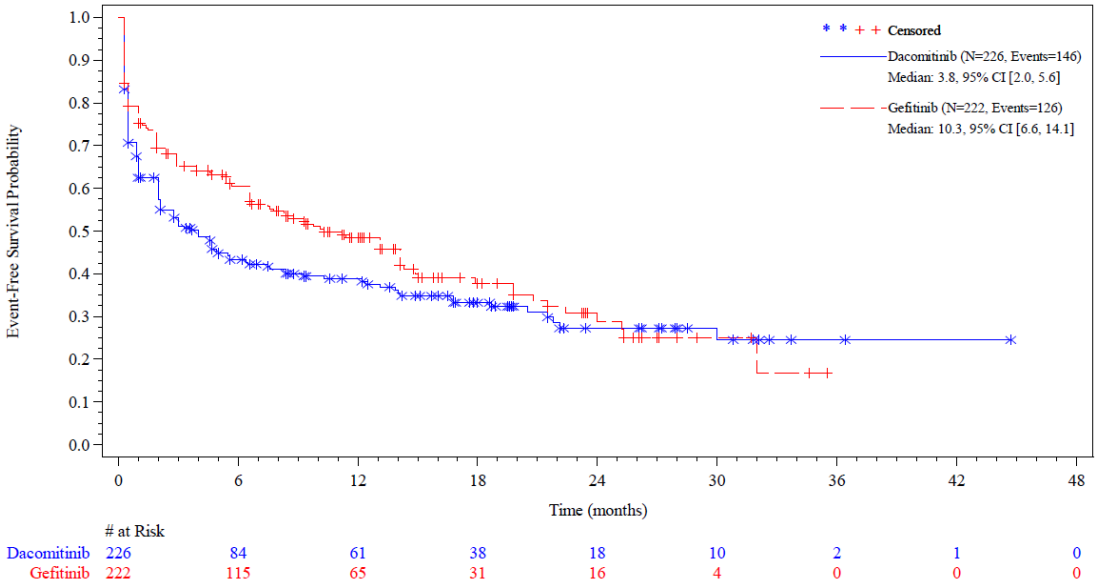
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Müdigkeit/ Fatigue (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



# at Risk									
Dacomitinib	226	106	77	50	28	14	3	0	0
Gefitinib	222	135	75	41	21	11	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Nausea and Vomiting at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Nausea and Vomiting.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

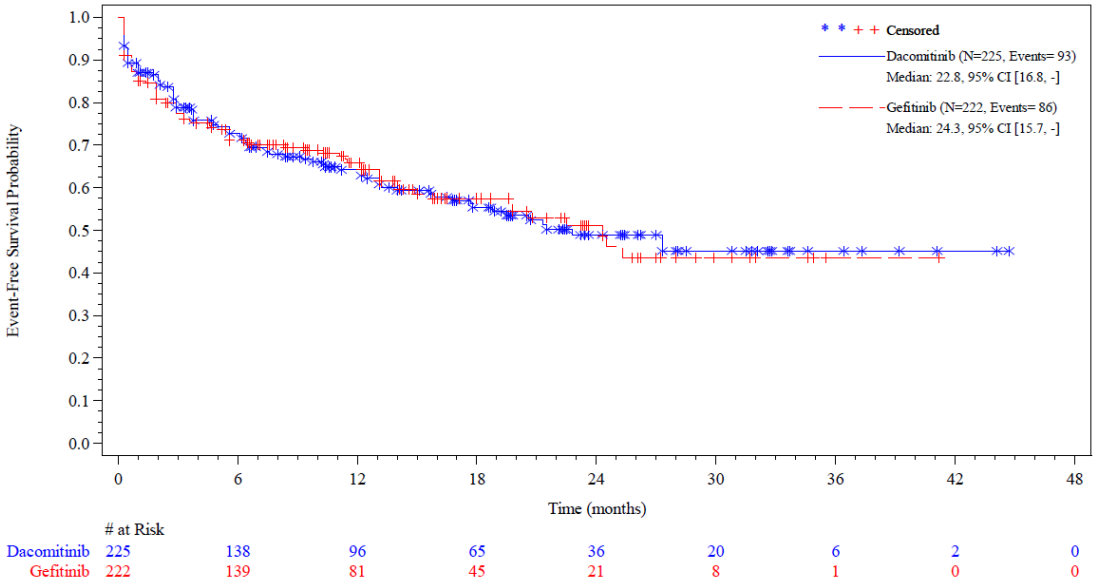
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Übelkeit/Erbrechen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



# at Risk									
Dacomitinib	226	84	61	38	18	10	2	1	0
Gefitinib	222	115	65	31	16	4	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

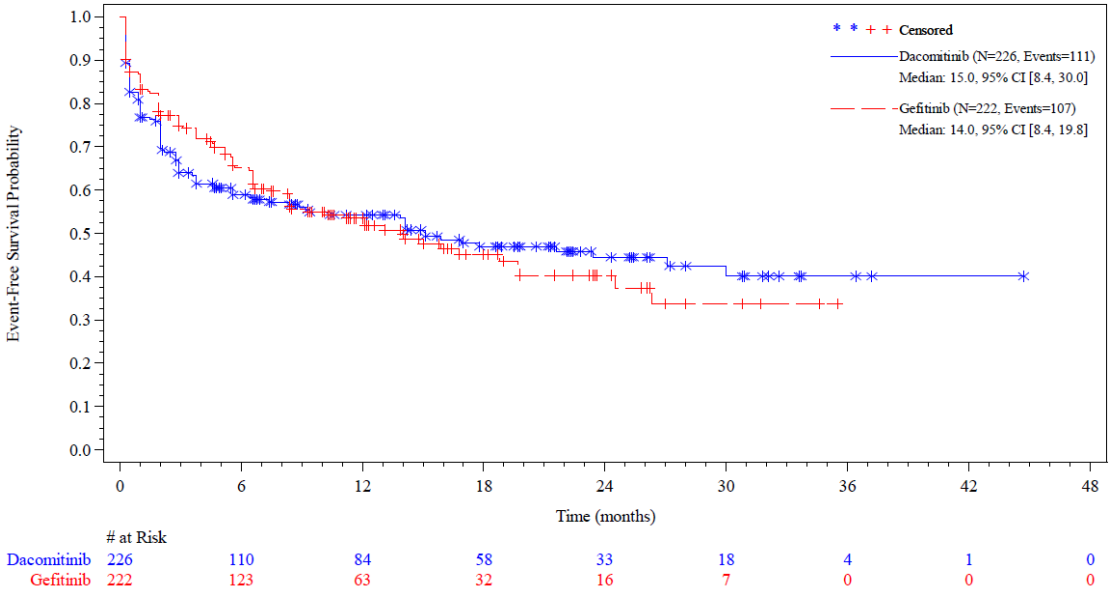
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



# at Risk									
Dacomitinib	225	138	96	65	36	20	6	2	0
Gefitinib	222	139	81	45	21	8	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Dyspnoea at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Dyspnoea.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

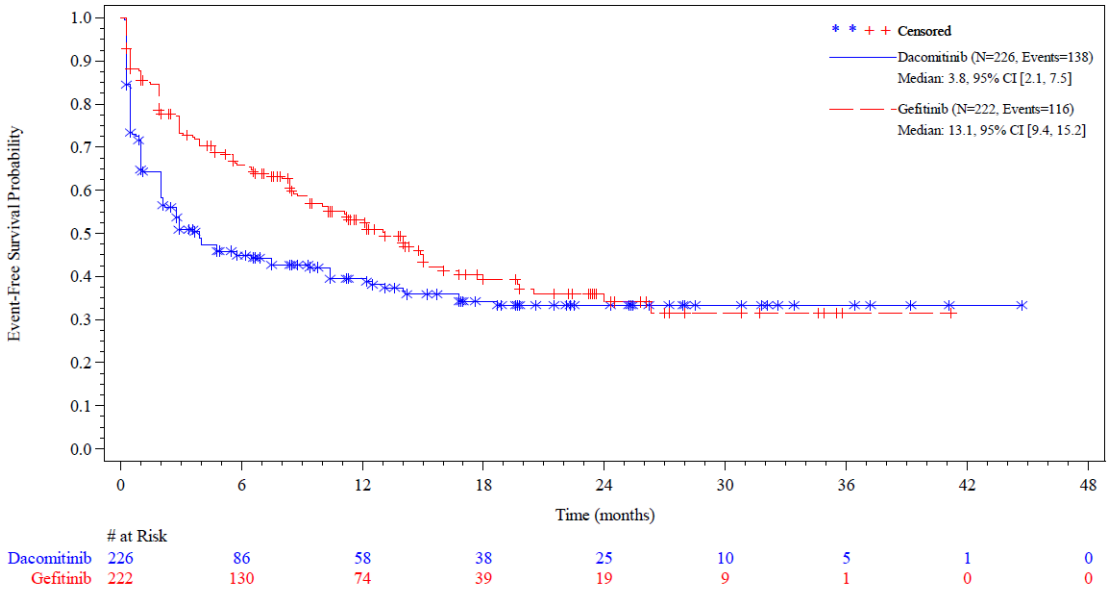
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



# at Risk									
Dacomitinib	226	110	84	58	33	18	4	1	0
Gefitinib	222	123	63	32	16	7	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Insomnia at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Insomnia.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

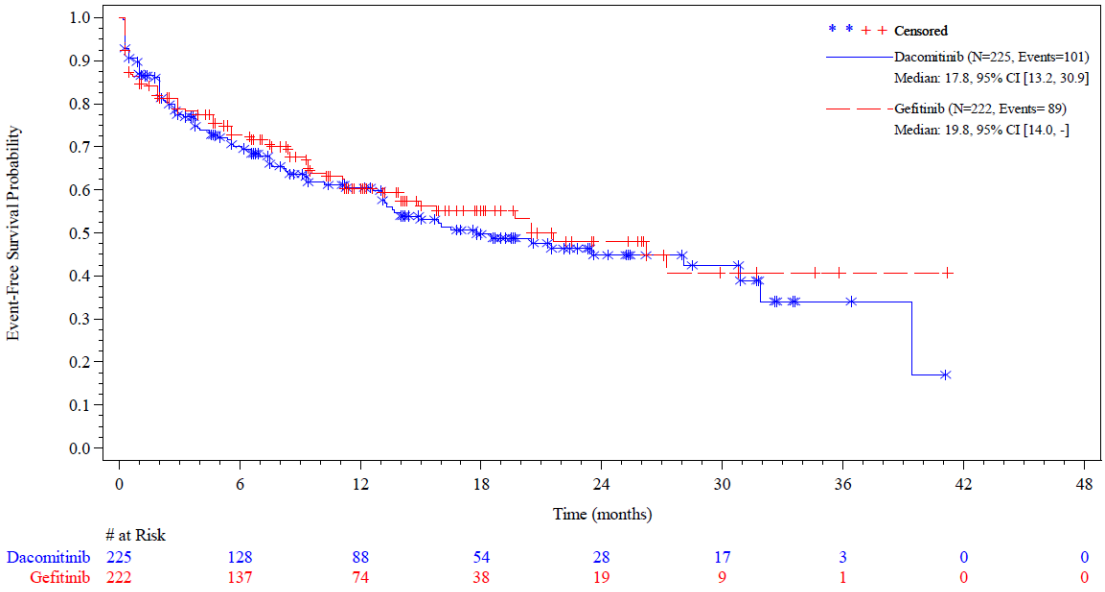
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



# at Risk									
Dacomitinib	226	86	58	38	25	10	5	1	0
Gefitinib	222	130	74	39	19	9	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Appetite Loss at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Appetite Loss.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

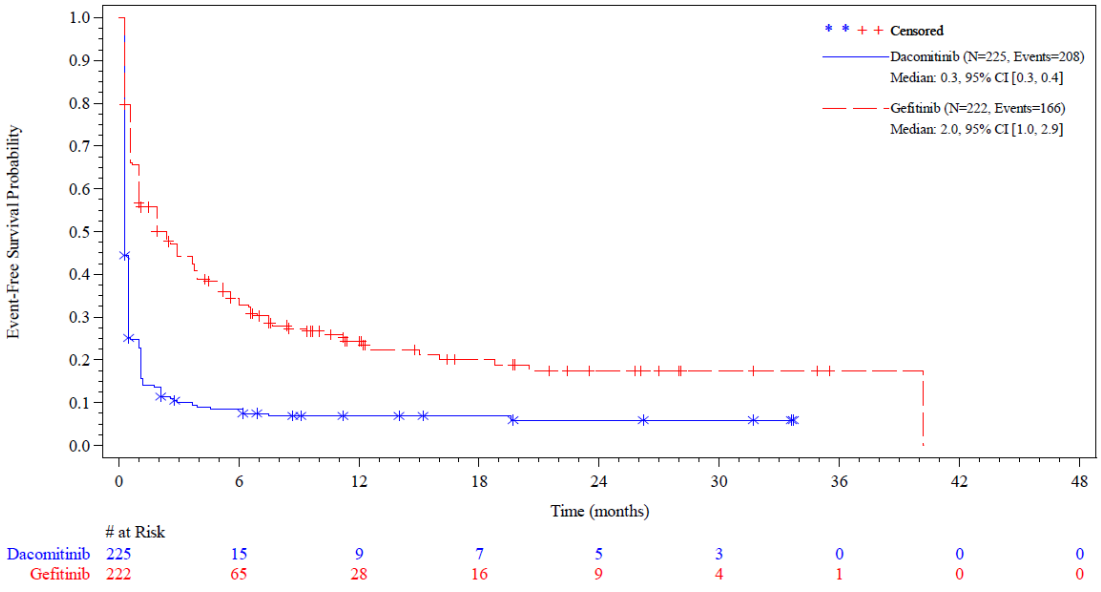
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



# at Risk									
Dacomitinib	225	128	88	54	28	17	3	0	0
Gefitinib	222	137	74	38	19	9	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Constipation at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Constipation.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

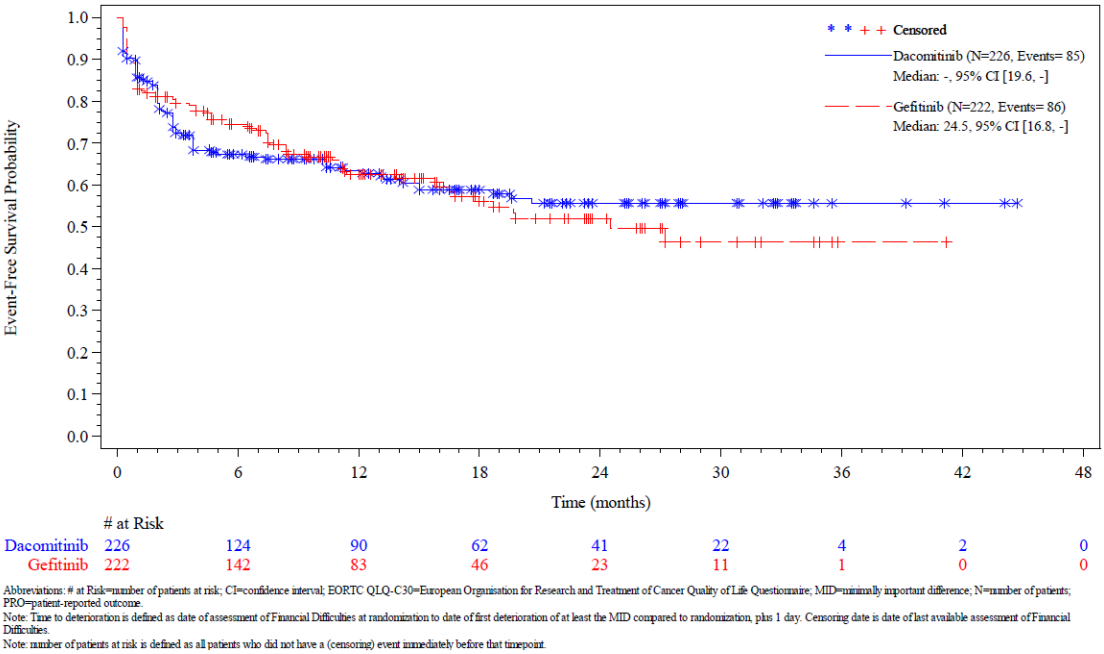
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Obstipation (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



# at Risk									
Dacomitinib	225	15	9	7	5	3	0	0	0
Gefitinib	222	65	28	16	9	4	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Diarrhoea at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Diarrhoea.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Diarrhö (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Financial Difficulties at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Financial Difficulties.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur andauernden Verschlechterung (in zwei aufeinanderfolgenden Visiten) – MID ≥ 10 Punkte (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Müdigkeit/ Fatigue (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	92/226 (40,7)	29,0 [15,0; n. e.]	75/222 (33,8)	n. e. [20,8; n. e.]	1,297 [0,954; 1,764] p = 0,0899
Übelkeit/ Erbrechen (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	50/226 (22,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/222 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,436 [0,930; 2,217] p = 0,0993
Schmerzen (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	87/226 (38,5)	33,7 [17,7; n. e.]	68/222 (30,6)	n. e. [24,9; n. e.]	1,401 [1,018; 1,928] p = 0,0356
Dyspnoe (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Populationc	50/226 (22,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	44/222 (19,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,027 [0,680; 1,551] p = 0,8968
Schlaflosigkeit (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	51/226 (22,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	46/222 (20,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,093 [0,732; 1,631] p = 0,6618

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Appetitlosigkeit (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	87/226 (38,5)	n. e. [17,7; n. e.]	60/222 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,607 [1,155; 2,235] p = 0,0040
Obstipation (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	35/226 (15,5)	n. e. [39,4; n. e.]	38/222 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,816 [0,512; 1,302] p = 0,3928
Diarrhö (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	179/226 (79,2)	0,5 [0,3; 0,5]	93/222 (41,9)	40,2 [12,1; 40,2]	3,448 [2,650; 4,486] p < 0,0001
Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	53/226 (23,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	37/222 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,448 [0,949; 2,208] p = 0,0810

Quelle: (58, 59)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

Abkürzunngen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

Die krankheitsspezifische Symptomatik wurde in der Studie ARCHER 1050 anhand des EORTC QLQ-C30 ermittelt. Innerhalb der Primäranalyse wurde die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik betrachtet.

Im 2. Datenschnitt (17.02.2017) konnte bei lediglich vier der neun Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden.

Für die vier Symptomskalen Übelkeit/ Erbrechen (2. Datenschnitt: HR = 1,410 (95 %-KI [1,079; 1,842]), p = 0,0104), Schmerzen (2. Datenschnitt: HR = 1,271 (95 %-KI [0,998; 1,617]), p = 0,0433), Appetitlosigkeit (2. Datenschnitt: HR = 1,448 (95 %-KI [1,129; 1,858]), p = 0,0027) und Diarrhö (2. Datenschnitt: HR = 2,340 (95 %-KI [1,881; 2,912]), p < 0,0001) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib beobachtet werden.

Hinsichtlich der Symptome Müdigkeit/ Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dacomitinib und Gefitinib.

Für den 1. Datenschnitt ergaben sich keine Abweichungen im Vergleich zum 2. Datenschnitt.

Die Auswertungen der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur andauernden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bestätigen – mit Ausnahme des Symptoms Übelkeit/ Erbrechen (2. Datenschnitt: HR = 1,436 (95 %-KI [0,930; 2,217]), p = 0,0993) – die Ergebnisse der Primäranalyse.

In der Abbildung 6 bis Abbildung 14 sind die Kaplan-Meier Kurven der jeweiligen neun krankheitsspezifischen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Primäranalyse dargestellt. Darüber hinaus finden sich in Anhang 4-G (Abbildung 39 bis Abbildung 56) die Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitäts- und supportive Analyse.

Betrachtet man sich jedoch im Zusammenhang mit den Ereigniszeitanalysen den in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschriebenen hohen Anteil an permanenten Dosisreduktionen (64,3 %) im Dacomitinib-Arm, so lässt sich vermuten, dass die Auswirkungen dieser Dosismodifikationen auf die krankheitsspezifische Symptomatik in den jeweiligen Ereigniszeitanalysen nicht adäquat abgebildet werden. Dies lässt sich daraus schlussfolgern, dass die aufgetretenen Ereignisse mit statistisch signifikantem Unterschied zeitnah mit Initiierung der Behandlung aufgetreten sind, wie beispielsweise die mediane Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung einer Diarrhö unter Dacomitinib bereits nach 0,3 Monaten bzw. sogar nach 0,5 Monaten für die Sensitivitätsanalyse einer andauernden Verschlechterung erreicht war. Hingegen war eine permanente Dosisreduktion im Median erst nach 6,2 Monaten vollzogen.

Hauptgrund für eine erforderliche Dosisreduktion ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche sich ebenso in der Symptomatik widerspiegeln können. Allerdings ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch die in der Fachinformation beschriebenen

Dosisanpassungen in ihrer Inzidenz sowie Schweregrad handhabbar. Eine mit Dosisanpassung einhergehende Reduktion von Nebenwirkungen sowie eine Erholung der Symptomatik kann erst in den darauffolgenden Fragebögen erfasst und von den Patienten beurteilt werden. Jedoch ermöglichen die beschriebenen Ereigniszeitanalysen aufgrund des schnellen Auftretens der Ereignisse eine solche Beurteilung einer sich möglicherweise veränderden Symptomatik über den zeitlichen Verlauf nicht. So kann zum Beispiel eine Verschlechterung der Symptomatik bis zur permanenten Dosisanpassung eingetreten sein, welche jedoch nach Dosisadjustierung nicht mehr präsent ist. Denn sobald eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte erreicht wird, wird dies als Ereignis gewertet. Um daher die Entwicklung der Symptomatik anhand des gesamten Studienzeitraums adäquat abbilden zu können, wird im Folgenden ergänzend für den 2. Datenschnitt eine supportive MMRM-Analyse dargestellt, welche den gesamten Zeitraum von Behandlungsbeginn bis –ende berücksichtigt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse) zum 2. Datenschnitt (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib			Gefitinib			LS-MD [95 %-KI] p-Wert[b]	Hedges´g [95 %-KI]
	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]		
Müdigkeit/ Fatigue								
PRO-Population[c]	226/28,55 (23,162)	138/27,04 (24,387)	-6,62 (2,427)	222/25,56 (19,644)	155/29,24 (26,294)	-5,40 (4,030)	-1,22 (4,705) [-10,469; 8,026]; p = 0,795	-0,02 [-0,210; 0,161]
Übelkeit/ Erbrechen								
PRO-Population[c]	226/4,80 (13,256)	138/5,68 (12,972)	-2,18 (1,105)	222/6,16 (14,254)	155/6,99 (15,763)	-2,44 (1,941)	0,26 (2,233) [-4,130; 4,646]; p = 0,908	0,01 [-0,174; 0,196]
Schmerzen								
PRO-Population[c]	226/23,60 (24,364)	138/22,22 (25,968)	-5,44 (2,454)	222/22,00 (22,257)	155/23,65 (25,680)	-7,12 (4,065)	1,68 (4,750) [-7,661; 11,012]; p = 0,724	0,03 [-0,152; 0,219]
Dyspnoe								
PRO-Population[c]	225/24,43 (26,540)	138/20,52 (23,934)	-9,86 (2,337)	222/21,46 (22,065)	155/25,37 (27,936)	-9,04 (3,847)	-0,82 (4,501) [-9,668; 8,025]; p = 0,855	-0,02 [-0,203; 0,168]
Schlaflosigkeit								
PRO-Population[c]	226/22,41 (25,704)	138/20,28 (26,545)	-6,76 (2,215)	222/21,01 (24,734)	155/21,07 (27,132)	-7,59 (3,682)	0,83 (4,296) [-7,613; 9,273]; p = 0,847	0,02 [-0,167; 0,204]

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib			Gefitinib			LS-MD [95 %-KI] p-Wert[b]	Hedges´g [95 %-KI]
	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]		
Appetitlosigkeit								
PRO-Population[c]	226/17,69 (25,557)	138/17,87 (25,839)	-4,83 (2,240)	222/15,31 (22,093)	155/21,50 (29,364)	-6,32 (3,770)	1,48 (4,386) [-7,136; 10,101]; p = 0,735	0,03 [-0,153; 0,217]
Obstipation								
PRO-Population[c]	225/14,66 (24,941)	138/9,17 (20,834)	-6,08 (2,315)	222/12,31 (21,468)	155/11,39 (22,291)	-6,24 (3,798)	0,16 (4,450) [-8,584; 8,905]; p = 0,971	0,00 [-0,182; 0,189]
Diarrhö								
PRO-Population[c]	225/4,44 (13,722)	138/14,24 (20,087)	17,17 (2,264)	222/3,30 (9,972)	155/11,60 (18,830)	5,06 (3,748)	12,10 (4,379) [3,499; 20,711]; p = 0,006	0,26 [0,075; 0,448]
Finanzielle Schwierigkeiten								
PRO-Population[c]	226/28,75 (32,870)	138/25,84 (31,719)	-4,89 (2,625)	222/25,82 (27,532)	155/27,95 (29,303)	-6,94 (4,118)	2,05 (4,884) [-7,550; 11,648]; p = 0,675	0,04 [-0,146; 0,225]

Quelle: (62)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Veränderung zur Baseline: Differenz Endwert (End of Treatment) – Ausgangwert (Baseline).

b: Analyse basiert auf einer MMRM-Analyse mit den Kovariaten Behandlung, Zeit, Behandlung x Zeit Interaktion und Baseline.

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Squares Mean Difference*; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; PRO: *Patient-Reported Outcome*, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Bezüglich der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigte sich im 2. Datenschnitt der MMRM-Analyse lediglich beim Symptom Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib (LS-MD = 12,10 (95 %-KI [3,499; 20,711]), p = 0,006). Dieser Unterschied ist jedoch gemäß Hedges´g nicht klinisch relevant, da das Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von + 0,2 liegt (Hedges´g = 0,26 (95 %-KI [0,075; 0,448])). Für die weiteren in der Ereigniszeitanalyse aufgetretenen Unterschiede (Übelkeit/ Erbrechen, Schmerzen und Appetitlosigkeit) zeigte sich keine statistische Signifikanz mehr.

Zusammenfassend kann unter Berücksichtigung aller Auswertungen zwischen den beiden Behandlungsarmen Dacomitinib und Gefitinib kein Unterschied bei der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 beobachtet werden. Dies liegt darin begründet, dass sich nach erfolgter Dosisadjustierung unter Dacomitinib die Symptomatik erholt und stabilisiert, wie in den Veränderungen der Mittelwerte gegenüber *Baseline* (Abbildung 61 bis Abbildung 69 in Anhang 4-G) ersichtlich wird. Die in den Ereigniszeitanalysen unter Dacomitinib zuungunsten auftretenden Symptome (Übelkeit/ Erbrechen, Schmerzen und Appetitlosigkeit) können in der supportiven MMRM-Analyse nicht mehr nachgewiesen werden. Lediglich das Symptom Diarrhö weist in der MMRM-Analyse ein statistisch signifikanten Unterschied auf, welcher jedoch nicht klinisch relevant ist.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt: „Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13“

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)

Studie	Operationalisierung
ARCHER 1050	Definition Der EORTC QLQ-LC13 stellt ein ergänzendes Modul zum EORTC QLQ-C30 dar, welches die lungenkrebsspezifische Symptomatik bei Krebspatienten erhebt. Der Fragebogen umfasst insgesamt 13 Fragen zu den zehn Symptomen Dyspnoe, Husten, Hämoptyse (Bluthusten), wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/ Schulter bzw. sonstige Schmerzen, welche der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Die Werte der einzelnen Skalen liegen zwischen 0 und 100. Negative Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik an. Datenerhebung Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst zu Studienbeginn (am ersten Tag des ersten Therapiezyklus), an Tag 8 und Tag 15 des ersten Therapiezyklus, zu jedem weiteren Zyklusbeginn, zu Studienende (bzw. bei Studienabbruch) vor der Abschlussvisite sowie zur Follow-up Visite nach Behandlung (28 bis 35 Tage nach der Visite zu Studienende) ausgefüllt. Datenanalyse *Primäranalyse* Die Analyse der lungenkrebsspezifischen Symptomatik mittels EORTC QLQ-LC13 erfolgt auf Basis der PRO-Population, welche alle Patienten einschließt, bei denen ein Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens ein weiterer Fragebogen nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation vorlag. Die Analyse erfolgte basierend auf klinischen Relevanzschwellen und es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (TTD) anhand der medianen Zeit bis zur Verschlechterung inklusive 95 %-KI, des HR inklusive 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, berechnet mittels des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), präsentiert. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. Eine Verschlechterung der Symptomatik von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (28), weshalb die Analysen mit einer MID ≥ 10 Punkten durchgeführt wurden. *Relevanter Datenschnitt:* • 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 *Sensitivitätsanalyse* Zeit bis zur andauernden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, definiert als in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten. Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt. *Supportive Analysen:* • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik auf Basis des 1. Datenschnitt vom 29.07.2016 • Ergänzend wurde eine MMRM-Analyse berechnet. Dabei galten die Behandlung, die Behandlungszeit, die *Treatment by Time*-Interaktion und die Ausgangswerte als Kovariaten.

Als Analyse auf Basis des MMRM wird

die Veränderung zum Ausgangswert mit

- den Mittelwerten inklusive Standardabweichung (SD)
- die Differenz (Δ) Endwert (EOT) – Ausgangswert (*Baseline*) inklusive Standardfehler (SE)
- und der LS-MD mit SE, 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, dargestellt.
- Eine Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte auf Basis des Hedges´g.

Zensierung

Die Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem Sie die Bewertung des Fragebogens abgeschlossen haben, zensiert.

Quelle: (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; PRO: *Patient-Reported Outcome*; PFS: Progressionsfreies Überleben; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTD: *Time to Deteriation*

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 Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) 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**
ARCHER 1050	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die lungenkrebsspezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung hatten.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der lungenkrebsspezifischen Symptomatik erfolgte auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen die Bewertung eines Fragebogens zu Studienbeginn und mindestens ein weiterer Fragebogen nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die lungenkrebsspezifischen Symptome vorlagen (PRO-Population). Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-LC13 zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist differenziert nach Symptom je Behandlungsgruppe in Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39 dargestellt. Der Rücklauf der Fragebögen lag sowohl im Dacomitinib- als auch im Gefitinib-Arm zu allen Erhebungszeitpunkten deutlich über 90 % für den Anteil an Patienten, die alle Fragen beantwortet haben.

Die Voraussetzung für die Berechnung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen *Scores* ist das Vorliegen einer Messung von ebendiesem. Damit entspricht die ITT-Population für diese Analysen der PRO-Population. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass durch diese Auswertung das ITT-Prinzip durchbrochen wird. Daher ist anzunehmen, dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die zugrundeliegende statistische Auswertungsmethodik sowie die Ergebnisse zu dem Endpunkt lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) der Studie ARCHER 1050 sind in den Studienunterlagen transparent beschrieben. Die Ergebnisse wurden noch nicht publiziert. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll war transparent. Weitere Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes als potentiell hoch eingestuft.

Tabelle 4-38: Anteil der Patienten in der Interventionsgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Zeitpunkt	Dacomitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Baseline	226 (100,0 %)	226 (100,0 %)	224 (99,1 %)	225 (99,6 %)	226 (100,0 %)	225 (99,6 %)	225 (99,6 %)	225 (99,6 %)	226 (100,0 %)	225 (99,6 %)	225 (99,6 %)	224 (99,1 %)
Zyklus 1/ Tag 8	226 (100,0 %)	217 (96,0 %)	213 (98,2 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	216 (99,5 %)	216 (99,5 %)
Zyklus 1/ Tag 15	226 (100,0 %)	200 (88,5 %)	199 (99,5 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	199 (99,5 %)	199 (99,5 %)
Zyklus 2/ Tag 1	217 (96,0 %)	216 (95,6 %)	212 (98,1 %)	216 (100,0 %)	216 (100,0 %)	216 (100,0 %)	216 (100,0 %)	215 (99,5 %)	216 (100,0 %)	216 (100,0 %)	215 (99,5 %)	212 (98,1 %)
Zyklus 3/ Tag 1	202 (89,4 %)	202 (89,4 %)	201 (99,5 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)	201 (99,5 %)	201 (99,5 %)
Zyklus 4/ Tag 1	195 (86,3 %)	195 (86,3 %)	192 (98,5 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	193 (99,0 %)
Zyklus 5/ Tag 1	190 (84,1 %)	190 (84,1 %)	187 (98,4 %)	190 (100,0 %)	189 (99,5 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	189 (99,5 %)	190 (100,0 %)
Zyklus 6/ Tag 1	182 (80,5 %)	182 (80,5 %)	180 (98,9 %)	182 (100,0 %)	182 (100,0 %)	182 (100,0 %)	182 (100,0 %)	182 (100,0 %)	182 (100,0 %)	181 (99,5 %)	181 (99,5 %)	182 (100,0 %)
Zyklus 7/ Tag 1	178 (78,8 %)	178 (78,8 %)	176 (98,9 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Zyklus 8/ Tag 1	171 (75,7 %)	171 (75,7 %)	168 (98,2 %)	171 (100,0 %)	171 (100,0 %)	171 (100,0 %)	171 (100,0 %)	171 (100,0 %)	171 (100,0 %)	171 (100,0 %)	171 (100,0 %)	171 (100,0 %)
Zyklus 9/ Tag 1	164 (72,6 %)	164 (72,6 %)	162 (98,8 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	163 (99,4 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	161 (98,2 %)
Zyklus 10/ Tag 1	155 (68,6 %)	155 (68,6 %)	153 (98,7 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	154 (99,4 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	154 (99,4 %)	154 (99,4 %)
Zyklus 11/ Tag 1	149 (65,9 %)	148 (65,5 %)	146 (98,6 %)	148 (100,0 %)	148 (100,0 %)	148 (100,0 %)	148 (100,0 %)	147 (99,3 %)	148 (100,0 %)	147 (99,3 %)	147 (99,3 %)	148 (100,0 %)
Zyklus 12/ Tag 1	143 (63,3 %)	141 (62,4 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	140 (99,3 %)
Zyklus 13/ Tag 1	137 (60,6 %)	134 (59,3 %)	133 (99,3 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	133 (99,3 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)
Zyklus 14/ Tag 1	130 (57,5 %)	130 (57,5 %)	129 (99,2 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)
Zyklus 15/ Tag 1	124 (54,9 %)	123 (54,4 %)	122 (99,2 %)	123 (100,0 %)	123 (100,0 %)	123 (100,0 %)	123 (100,0 %)	123 (100,0 %)	123 (100,0 %)	123 (100,0 %)	123 (100,0 %)	123 (100,0 %)
Zyklus 16/ Tag 1	120 (53,1 %)	119 (52,7 %)	118 (99,2 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)
Zyklus 17/ Tag 1	114 (50,4 %)	112 (49,6 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	111 (99,1 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Zyklus 18/ Tag 1	110 (48,7 %)	108 (47,8 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	107 (99,1 %)
Zyklus 19/ Tag 1	106 (46,9 %)	103 (45,6 %)	102 (99,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)
Zyklus 20/ Tag 1	102 (45,1 %)	98 (43,4 %)	97 (99,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)
Zyklus 21/ Tag 1	88 (38,9 %)	88 (38,9 %)	87 (98,9 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)
Zyklus 22/ Tag 1	81 (35,8 %)	80 (35,4 %)	79 (98,8 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100.0%)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)
Zyklus 23/ Tag 1	78 (34,5 %)	73 (32,3 %)	72 (98,6 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)
Zyklus 24/ Tag 1	73 (32,3 %)	70 (31,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)
Zyklus 25/ Tag 1	64 (28,3 %)	62 (27,4 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	61 (98,4 %)
Zyklus 26/ Tag 1	63 (27,9 %)	59 (26,1 %)	58 (98,3 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)
Zyklus 27/ Tag 1	60 (26,5 %)	55 (24,3 %)	54 (98,2 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Zyklus 28/ Tag 1	59 (26,1 %)	55 (24,3 %)	54 (98,2 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	54 (98,2 %)
Zyklus 29/ Tag 1	57 (25,2 %)	53 (23,5 %)	52 (98,1 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	52 (98,1 %)
Zyklus 30/ Tag 1	47 (20,8 %)	45 (19,9 %)	44 (97,8 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	44 (97,8 %)
Zyklus 31/ Tag 1	41 (18,1 %)	41 (18,1 %)	40 (97,6 %)	40 (97,6 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)
Zyklus 32/ Tag 1	37 (16,4 %)	36 (15,9 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)
Zyklus 33/ Tag 1	36 (15,9 %)	36 (15,9 %)	35 (97,2 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	35 (97,2 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)
Zyklus 34/ Tag 1	36 (15,9 %)	36 (15,9 %)	35 (97,2 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)
Zyklus 35/ Tag 1	26 (11,5 %)	26 (11,5 %)	25 (96,2 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)
Zyklus 36/ Tag 1	21 (9,3 %)	20 (8,8 %)	19 (95,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)
Zyklus 37/ Tag 1	15 (6,6 %)	15 (6,6 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Zyklus 38/ Tag 1	10 (4,4 %)	9 (4,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)
Zyklus 39/ Tag 1	8 (3,5 %)	8 (3,5 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Zyklus 40/ Tag 1	6 (2,7 %)	5 (2,2 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)
Zyklus 41/ Tag 1	5 (2,2 %)	5 (2,2 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)
Zyklus 42/ Tag 1	4 (1,8 %)	4 (1,8 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)
Zyklus 43/ Tag 1	4 (1,8 %)	4 (1,8 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)
Zyklus 44/ Tag 1	3 (1,3 %)	3 (1,3 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)
Zyklus 45/ Tag 1	2 (0,9 %)	2 (0,9 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)
Zyklus 46/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 47/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Zyklus 48/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 49/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Visite bei Behand-lungsende	–	137 (60,6 %)	135 (98,5 %)	137 (100,0 %)	137 (100,0 %)	137 (100,0 %)	137 (100,0 %)	136 (99,3 %)	137 (100,0 %)	137 (100,0 %)	137 (100,0 %)	137 (100,0 %)
Visite bei Sicher-heitsnach-beobachtung	–	89 (39,4 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)
Quelle: (59, 63)												

Tabelle 4-39: Anteil der Patienten in der Kontrollgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Zeitpunkt	Gefitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben; n (%)									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Baseline	222 (100,0 %)	220 (99,1 %)	218 (99,1 %)	220 (100,0 %)	220 (100,0 %)	220 (100,0 %)	220 (100,0 %)	220 (100,0 %)	219 (99,5 %)	220 (100,0 %)	220 (100,0 %)	218 (99,1 %)
Zyklus 1/ Tag 8	222 (100,0 %)	209 (94,1 %)	208 (99,5 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	208 (99,5 %)	208 (99,5 %)
Zyklus 1/ Tag 15	222 (100,0 %)	201 (90,5 %)	200 (99,5 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)
Zyklus 2/ Tag 1	213 (95,9 %)	211 (95,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	210 (99,5 %)
Zyklus 3/ Tag 1	203 (91,4 %)	203 (91,4 %)	203 (100,0 %)	201 (99,0 %)	203 (100,0 %)	203 (100,0 %)	203 (100,0 %)	203 (100,0 %)	203 (100,0 %)	203 (100,0 %)	203 (100,0 %)	202 (99,5 %)
Zyklus 4/ Tag 1	200 (90,1 %)	201 (90,5 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	197 (98,0 %)
Zyklus 5/ Tag 1	195 (87,8 %)	195 (87,8 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	194 (99,5 %)
Zyklus 6/ Tag 1	190 (85,6 %)	187 (84,2 %)	187 (100,0 %)	187 (100,0 %)	187 (100,0 %)	187 (100,0 %)	186 (99,5 %)	187 (100,0 %)	187 (100,0 %)	187 (100,0 %)	187 (100,0 %)	187 (100,0 %)
Zyklus 7/ Tag 1	181 (81,5 %)	176 (79,3 %)	176 (100,0 %)	176 (100,0 %)	176 (100,0 %)	176 (100,0 %)	176 (100,0 %)	176 (100,0 %)	176 (100,0 %)	176 (100,0 %)	176 (100,0 %)	176 (100,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben; n (%)									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Zyklus 8/ Tag 1	173 (77,9 %)	167 (75,2 %)	166 (99,4 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	166 (99,4 %)	167 (100,0 %)	166 (99,4 %)
Zyklus 9/ Tag 1	159 (71,6 %)	159 (71,6 %)	158 (99,4 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	158 (99,4 %)
Zyklus 10/ Tag 1	154 (69,4 %)	151 (68,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	149 (98,7 %)
Zyklus 11/ Tag 1	141 (63,5 %)	139 (62,6 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	137 (98,6 %)
Zyklus 12/ Tag 1	128 (57,7 %)	126 (56,8 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)
Zyklus 13/ Tag 1	116 (52,3 %)	112 (50,5 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)
Zyklus 14/ Tag 1	106 (47,7 %)	103 (46,4 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)
Zyklus 15/ Tag 1	98 (44,1 %)	95 (42,8 %)	94 (98,9 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	94 (98,9 %)
Zyklus 16/ Tag 1	86 (38,7 %)	86 (38,7 %)	86 (100,0 %)	86 (100,0 %)	86 (100,0 %)	86 (100,0 %)	86 (100,0 %)	86 (100,0 %)	86 (100,0 %)	86 (100,0 %)	86 (100,0 %)	85 (98,8 %)
Zyklus 17/ Tag 1	81 (36,5 %)	78 (35,1 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben; n (%)									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Zyklus 18/ Tag 1	76 (34,2 %)	72 (32,4 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	71 (98,6 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)
Zyklus 19/ Tag 1	66 (29,7 %)	65 (29,3 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	64 (98,5 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	64 (98,5 %)
Zyklus 20/ Tag 1	64 (28,8 %)	61 (27,5 %)	60 (98,4 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)
Zyklus 21/ Tag 1	58 (26,1 %)	55 (24,8 %)	54 (98,2 %)	54 (98,2 %)	54 (98,2 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)
Zyklus 22/ Tag 1	55 (24,8 %)	52 (23,4 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)
Zyklus 23/ Tag 1	49 (22,1 %)	47 (21,2 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)
Zyklus 24/ Tag 1	47 (21,2 %)	43 (19,4 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)
Zyklus 25/ Tag 1	41 (18,5 %)	37 (16,7 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)
Zyklus 26/ Tag 1	39 (17,6 %)	32 (14,4 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)
Zyklus 27/ Tag 1	35 (15,8 %)	29 (13,1 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben; n (%)									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Zyklus 28/ Tag 1	30 (13,5 %)	23 (10,4 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)
Zyklus 29/ Tag 1	29 (13,1 %)	21 (9,5 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)
Zyklus 30/ Tag 1	28 (12,6 %)	20 (9,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)
Zyklus 31/ Tag 1	26 (11,7 %)	17 (7,7 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)
Zyklus 32/ Tag 1	22 (9,9 %)	18 (8,1 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)
Zyklus 33/ Tag 1	19 (8,6 %)	15 (6,8 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Zyklus 34/ Tag 1	16 (7,2 %)	12 (5,4 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)
Zyklus 35/ Tag 1	14 (6,3 %)	11 (5,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)
Zyklus 36/ Tag 1	12 (5,4 %)	9 (4,1 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)
Zyklus 37/ Tag 1	9 (4,1 %)	8 (3,6 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben; n (%)									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Zyklus 38/ Tag 1	8 (3,6 %)	7 (3,2 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)
Zyklus 39/ Tag 1	3 (1,4 %)	3 (1,4 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)
Zyklus 40/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 41/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 42/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 43/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 44/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 45/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 46/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zyklus 47/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib											
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Patienten, die alle Fragen beantwortet haben; n (%)									
			Dyspnoe n (%)	Husten n (%)	Hämoptyse (Blut-husten) n (%)	Wunder Mund n (%)	Dysphagie n (%)	Periphere Neuro-pathie n (%)	Alopezie n (%)	Brust-schmerzen n (%)	Schmerzen in Arm/ Schulter n (%)	Sonstige Schmerzen n (%)
Zyklus 48/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zyklus 49/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Behand-lungsende	–	155 (69,8 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	154 (99,4 %)
Sicher-heitsnach-beobachtung	–	119 (53,6 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)
Quelle: (59, 63)												

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – MID ≥ 10 Punkte – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Dyspnoe (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	123/226 (54,4)	10,4 [4,7; 16,7]	135/222 (60,8)	5,6 [2,9; 11,2]	0,866 [0,677; 1,107] p = 0,2320
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	123/226 (54,4)	10,4 [4,7; 16,7]	133/222 (59,9)	5,6 [2,9; 11,2]	0,876 [0,684; 1,121] p = 0,2742
Husten (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	76/226 (33,6)	34,7 [20,8; n. e.]	85/222 (38,3)	23,1 [12,2; n. e.]	0,737 [0,537; 1,010] p = 0,0550
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	74/226 (32,7)	27,2 [20,7; n. e.]	85/222 (38,3)	23,1 [12,2; n. e.]	0,725 [0,528; 0,997] p = 0,0453
Hämoptyse (Bluthusten) (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	46/226 (20,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/222 (18,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,086 [0,710; 1,662] p = 0,7016
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	43/226 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/222 (18,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,041 [0,676; 1,603] p = 0,8530

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Wunder Mund (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	194/226 (85,8)	0,4 [0,3, 0,5]	134/222 (60,4)	4,6 [2,9; 7,5]	2,563 [2,033; 3,231] p < 0,0001
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	194/226 (85,8)	0,4 [0,3, 0,5]	133/222 (59,9)	4,6 [2,9; 7,5]	2,604 [2,065; 3,285] p < 0,0001
Dysphagie (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	149/226 (65,9)	1,9 [1,0; 2,5]	98/222 (44,1)	19,6 [11,2; n. e.]	2,218 [1,711; 2,876] p < 0,0001
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	148/226 (65,5)	1,9 [1,0; 2,5]	97/222 (43,7)	19,6 [11,2; n. e.]	2,240 [1,727; 2,907] p < 0,0001
Periphere Neuropathie (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	160/226 (70,8)	2,0 [1,9; 2,8]	112/222 (50,5)	9,4 [6,6; 21,5]	1,982 [1,548; 2,538] p < 0,0001
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	160/226 (70,8)	2,0 [1,9; 2,8]	111/222 (50,0)	9,4 [6,6; 21,5]	1,985 [1,550; 2,541] p < 0,0001
Alopezie (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	150/226 (66,4)	3,8 [3,7; 4,6]	114/222 (51,4)	8,4 [5,6; 14,0]	1,552 [1,212; 1,988] p = 0,0003
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	148/226 (65,5)	3,8 [3,7; 4,6]	113/222 (50,9)	8,4 [5,6; 14,0]	1,544 [1,205; 1.979] p = 0,0004

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Brustschmerzen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	71/226 (31,4)	38,2 [38,2; n. e.]	83/222 (37,4)	25,3 [18,0; n. e.]	0,796 [0,579; 1,094] p = 0,1507
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	69/226 (30,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	82/222 (36,9)	n. e. [18,0; n. e.]	0,797 [0,578; 1,099] p = 0,1562
Schmerzen in Arm/ Schulter (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	102/226 (45,1)	20,6 [11,3; n. e.]	93/222 (41,9)	24,5 [13,9; n. e.]	1,074 [0,810; 1,426] p = 0,6143
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	99/226 (43,8)	20,6 [11,3; n. e.]	92/222 (41,4)	24,5 [13,9; n. e.]	1,083 [0,814; 1,442] p = 0,5784
Sonstige Schmerzen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	133/226 (58,8)	4,6 [2,9; 6,6]	97/222 (43,7)	18,7 [13,0; 30,0]	1,526 [1,173; 1,987] p = 0,0011
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	132/226 (58,4)	4,6 [2,9; 6,6]	95/222 (42,8)	18,7 [13,0; n. e.]	1,537 [1,178; 2,006] p = 0,0010

Quelle: (61, 59, 64, 63)

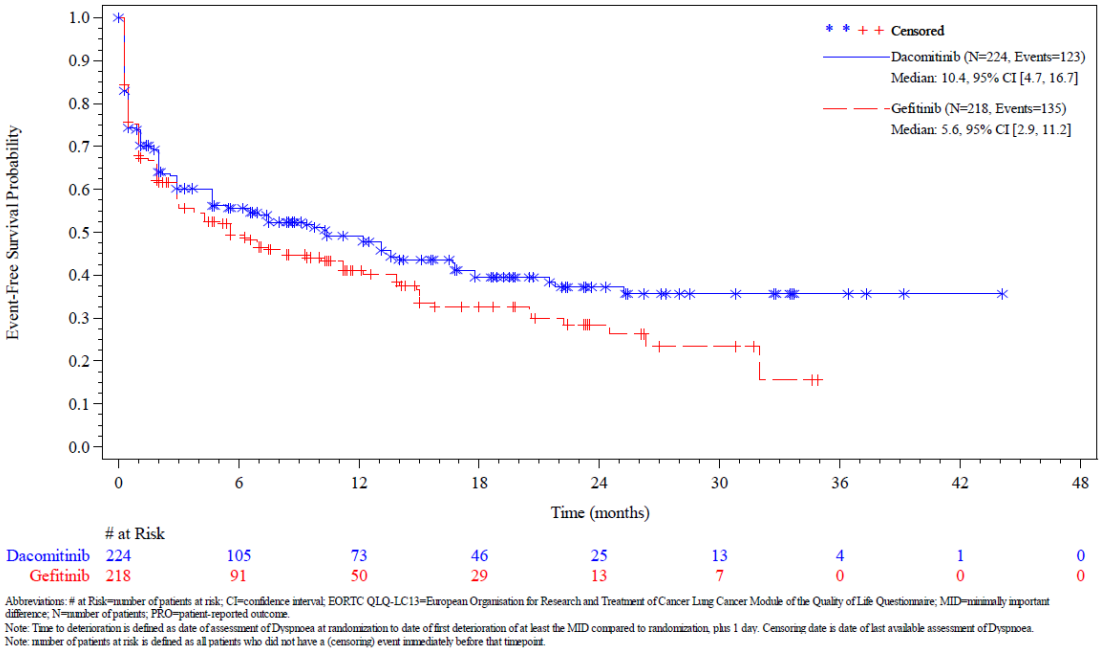
Datenschnitt: 29.07.2016 (1. Datenschnitt); 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des Cox Proportional Hazard-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

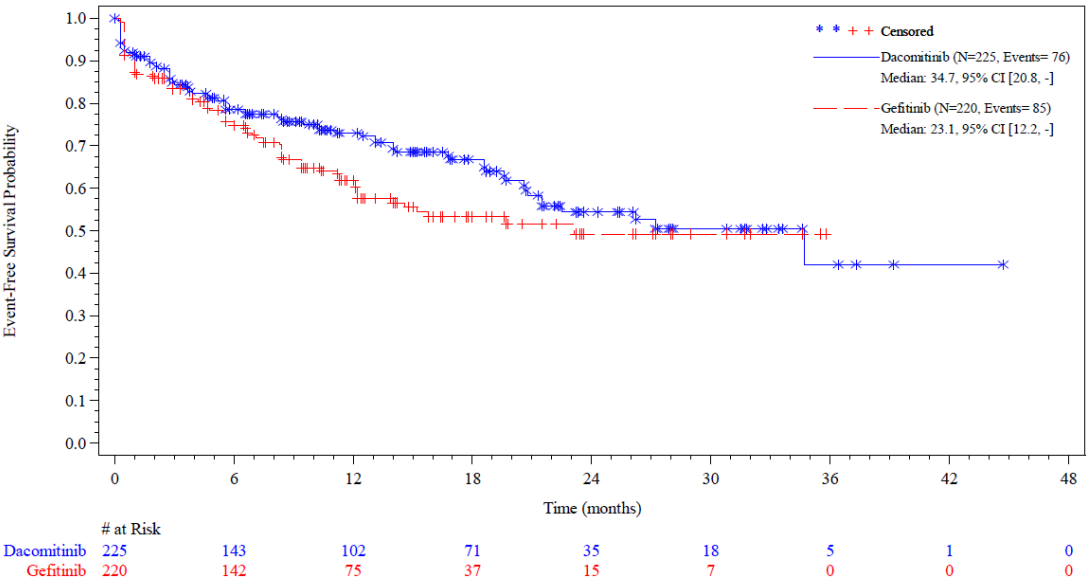
c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*



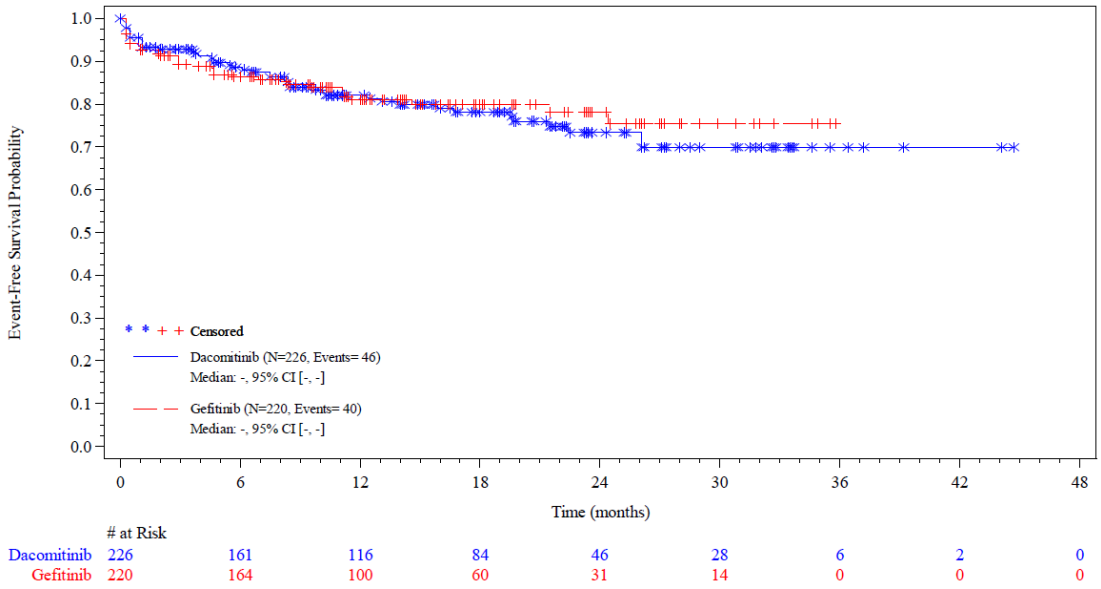
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Dyspnoea at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Dyspnoea.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Coughing at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Coughing.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

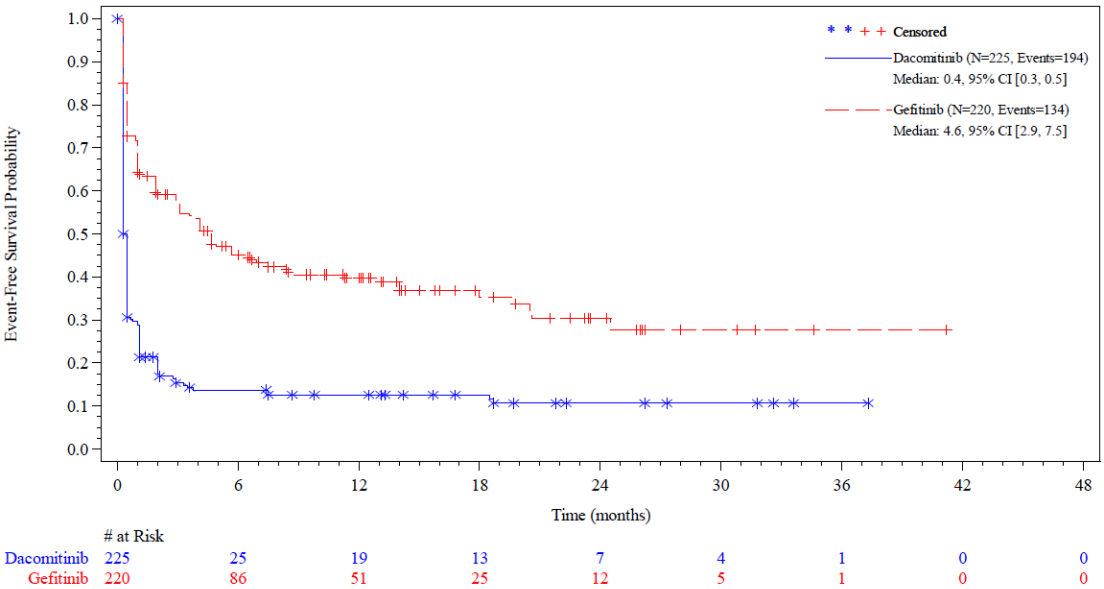
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Husten (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



# at Risk									
Dacomitinib	226	161	116	84	46	28	6	2	0
Gefitinib	220	164	100	60	31	14	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Haemoptysis at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Haemoptysis.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

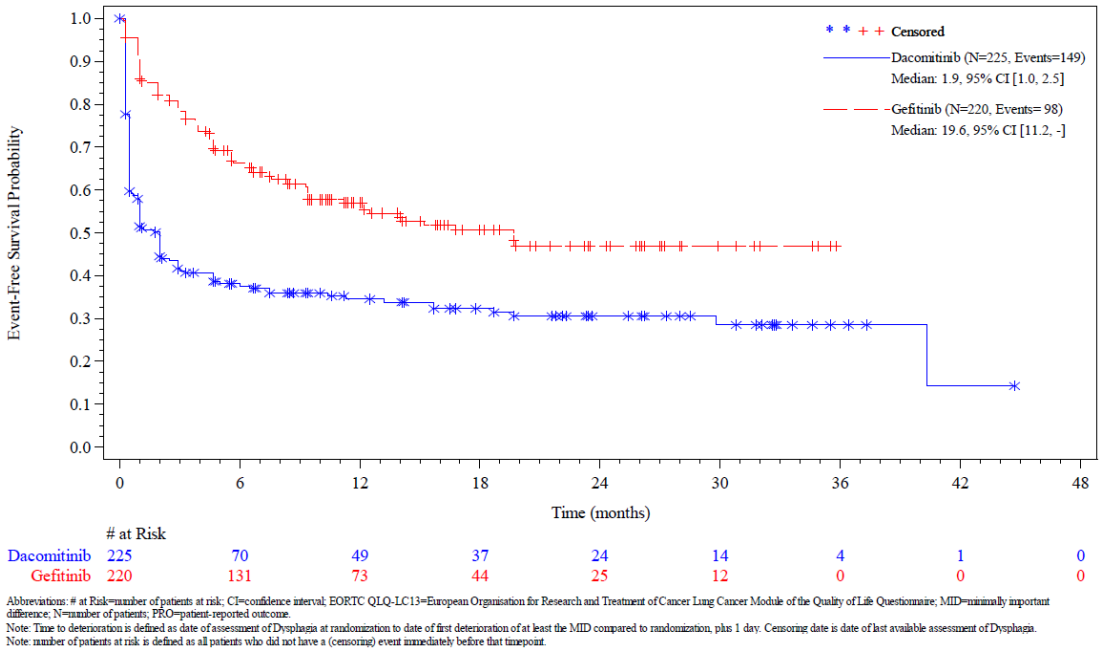
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Hämoptyse (Bluthusten) (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



# at Risk									
Dacomitinib	225	25	19	13	7	4	1	0	0
Gefitinib	220	86	51	25	12	5	1	0	0

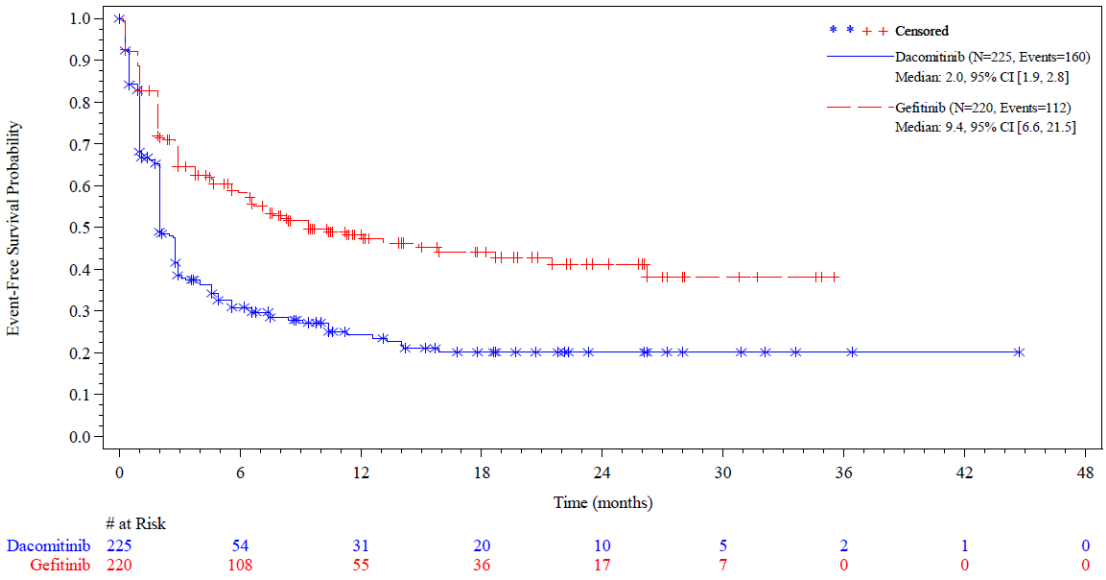
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Sore Mouth at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Sore Mouth.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Wunder Mund (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



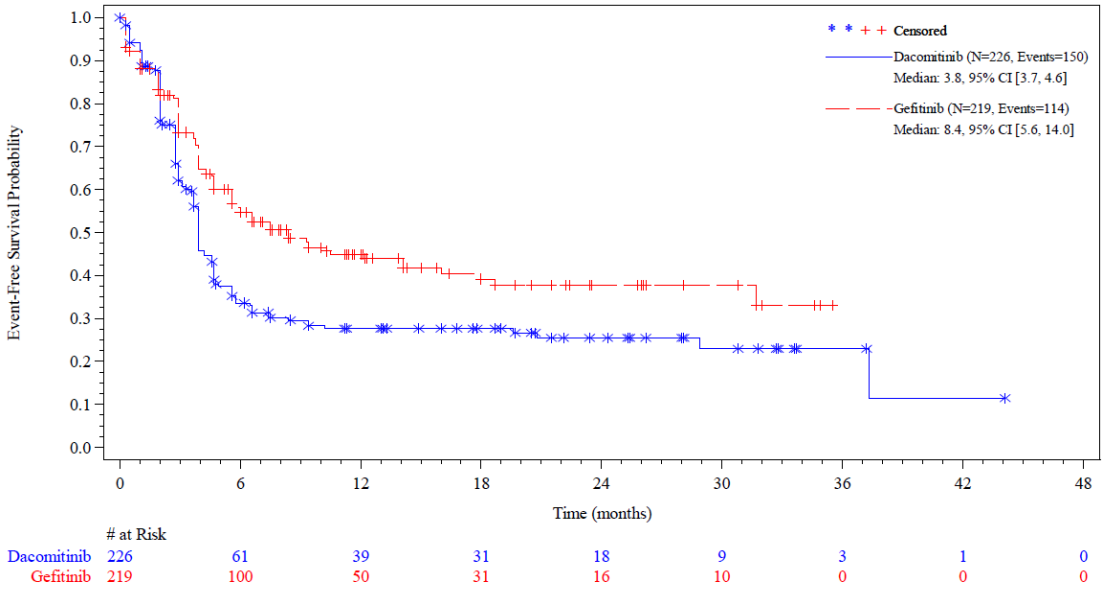
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Dysphagia at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Dysphagia.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dysphagie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Peripheral Neuropathy at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Peripheral Neuropathy.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

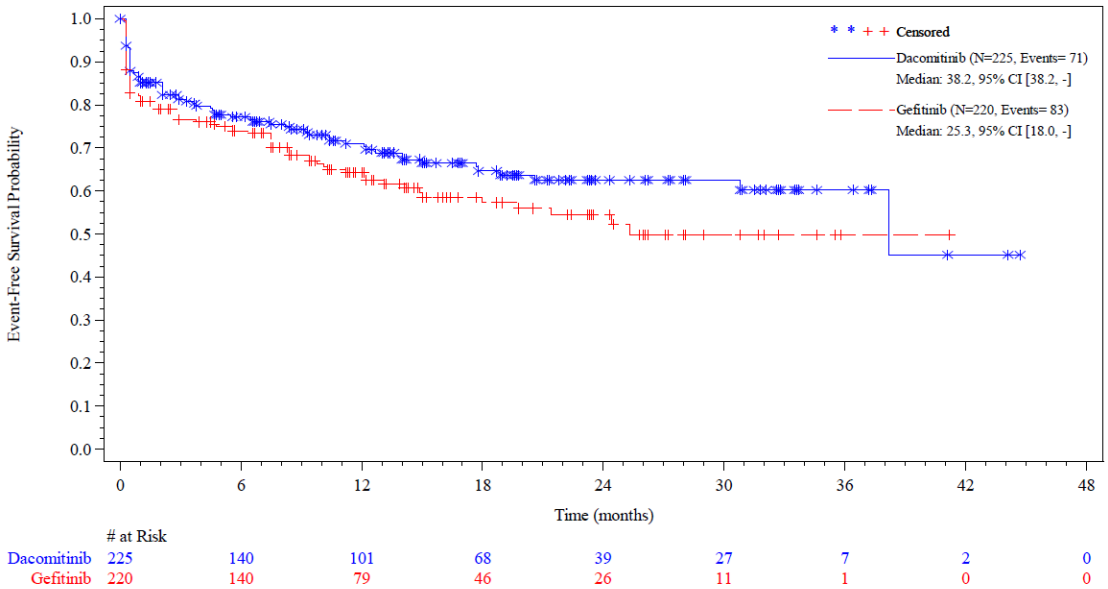
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



# at Risk									
Dacomitinib	226	61	39	31	18	9	3	1	0
Gefitinib	219	100	50	31	16	10	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Alopecia at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Alopecia.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

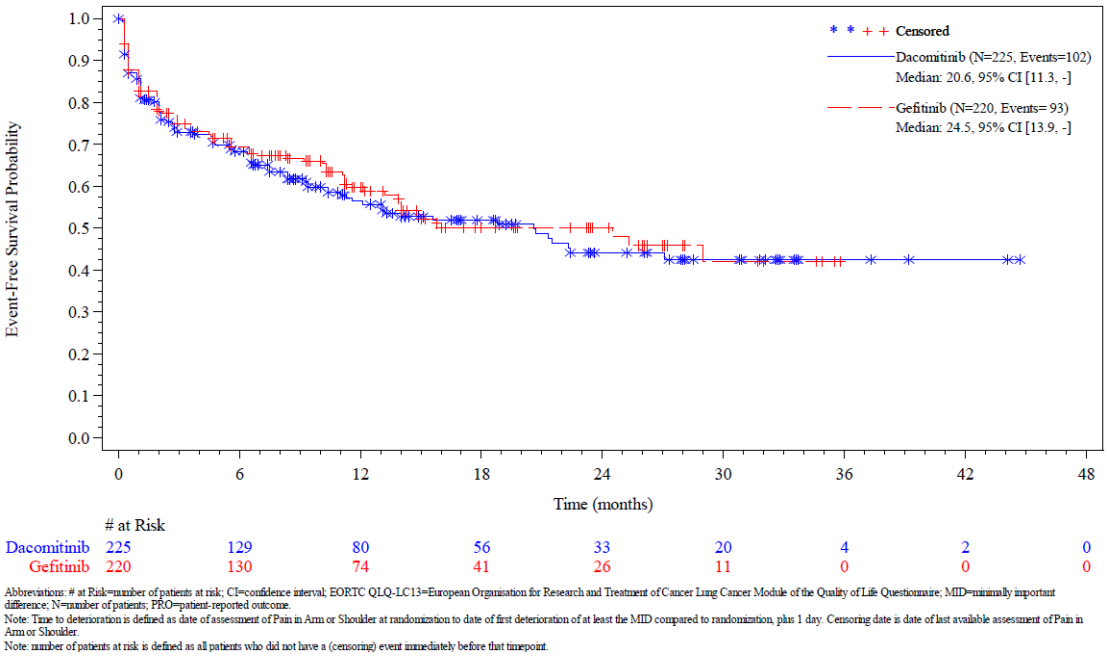
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Alopezie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



# at Risk									
Dacomitinib	225	140	101	68	39	27	7	2	0
Gefitinib	220	140	79	46	26	11	1	0	0

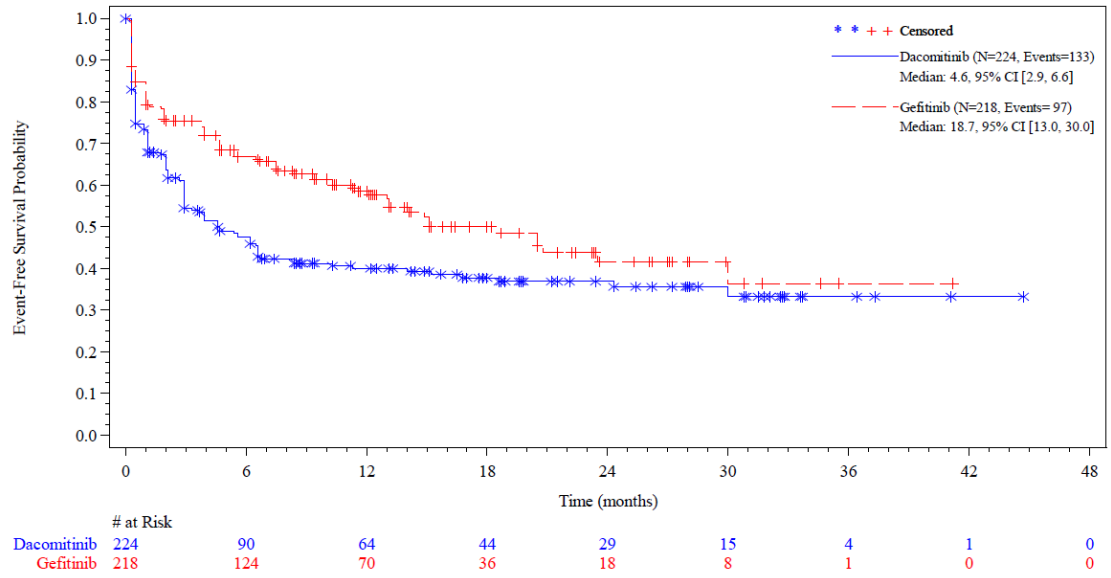
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in Chest at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in Chest.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Brustschmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in Arm or Shoulder at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in Arm or Shoulder.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Schmerzen in Arm/ Schulter (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in other Parts at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in other Parts.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur andauernden Verschlechterung (in zwei aufeinanderfolgenden Visiten) – MID ≥ 10 Punkte (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Dyspnoe (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	75/226 (33,2)	40,2 [40,2; n. e.]	74/222 (33,3)	n. e. [20,8; n. e.]	0,991 [0,717; 1,370] p = 0,9565
Husten (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	30/226 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/222 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,857 [0,522; 1,407] p = 0,5383
Hämoptyse (Bluthusten) (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	13/226 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/222 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,771 [0,370; 1,605] p = 0,4853
Wunder Mund (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	155/226 (68,6)	0,5 [0,5, 1,0]	73/222 (32,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,267 [2,452; 4,352] p < 0,0001
Dysphagie (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	69/226 (30,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/222 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,474 [1,622; 3,773] p < 0,0001

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Periphere Neuropathie (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	120/226 (53,1)	6,3 [4,6; 12,3]	56/222 (25,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,843 [2,064; 3,917] p < 0,0001
Alopezie (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	115/226 (50,9)	5,6 [4,2; 10,4]	80/222 (36,0)	n. e. [31,7; n. e.]	1,681 [1,260; 2,244] p = 0,0003
Brustschmerzen (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	33/226 (14,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/222 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,811 [0,507; 1,295] p = 0,3750
Schmerzen in Arm/ Schulter (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	45/226 (19,9)	n. e. [34,6; n. e.]	46/222 (20,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,898 [0,592; 1,362] p = 0,6123
Sonstige Schmerzen (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	70/226 (31,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/222 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,611 [1,105; 2,347] p = 0,0115

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	

Quelle: (59, 63)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

Bei den lungenkrebsspezifischen Symptomen des EORTC QLQ-LC13 auf Basis der primären Auswertung einer erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte, konnte bei fünf der zehn Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Während sich hinsichtlich der Symptome Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Brustschmerzen und Schmerzen in Arm/ Schulter keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten, konnte für die Symptome wunder Mund (2. Datenschnitt: HR = 2,563 (95 %-KI [2,033; 3,231]), p < 0,0001), Dysphagie (2. Datenschnitt: HR = 2,218 (95 %-KI [1,711; 2,876]), p < 0,0001), periphere Neuropathie (2. Datenschnitt: HR = 1,982 (95 %-KI [1,548; 2,538]), p < 0,0001), Alopezie (2. Datenschnitt: HR = 1,552 (95 %-KI [1,212; 1,988]), p = 0,0003) und sonstige Schmerzen (2. Datenschnitt: HR = 1,526 (95 %-KI [1,173; 1,987]), p = 0,0011) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Gefitinib beobachtet werden.

Auch im Rahmen des supportiven 1. Datenschnittes zeigte sich ein Vorteil von Gefitinib in Bezug auf die Symptome wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und sonstige Schmerzen. Im Vergleich zum 2. Datenschnitt konnte hingegen noch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dacomitinib bezüglich des Symptoms Husten beobachtet werden (1. Datenschnitt: HR = 0,725 (95 %-KI [0,528; 0,997]), p = 0,0453).

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse ergaben sich keine Unterschiede im Vergleich zur Primäranalyse.

In der Abbildung 15 bis Abbildung 24 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen zehn lungenkrebsspezifischen Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 für die Primäranalyse dargestellt. In Anhang 4-G (Abbildung 70 bis Abbildung 89) finden sich die Kaplan-Meier-Kurven der Sensitivitäts- und supportiven Analyse.

Betrachtet man sich jedoch im Zusammenhang mit den Ereigniszeitanalysen den in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschriebenen hohen Anteil an permanenten Dosisreduktionen (64,3 %) im Dacomitinib-Arm, so lässt sich vermuten, dass die Auswirkungen dieser Dosismodifikationen auf die lungenkrebsspezifische Symptomatik in den jeweiligen Ereigniszeitanalysen nicht adäquat abgebildet werden. Dies lässt sich daraus schlussfolgern, dass die aufgetretenen Ereignisse mit statistisch signifikantem Unterschied zeitnah mit Initiierung der Behandlung aufgetreten sind, wie beispielsweise die mediane Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung eines wunden Mundes unter Dacomitinib bereits nach 0,4 Monaten bzw. sogar nach 0,5 Monaten für die Sensitivitätsanalyse einer andauernden Verschlechterung erreicht war. Hingegen war eine permanente Dosisreduktion im Median erst nach 6,2 Monaten vollzogen.

Hauptgrund für eine erforderliche Dosisreduktion ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche sich ebenso in der Symptomatik widerspiegeln können. Allerdings ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch die in der Fachinformation beschriebenen Dosisanpassungen in ihrer Inzidenz sowie Schweregrad handhabbar. Eine mit Dosisanpassung einhergehende Reduktion von Nebenwirkungen sowie eine Erholung der Symptomatik kann erst in den darauffolgenden Fragebögen erfasst und von den Patienten beurteilt werden. Jedoch ermöglichen die beschriebenen Ereigniszeitanalysen aufgrund des schnellen Auftretens der Ereignisse eine solche Beurteilung einer sich möglicherweise veränderden Symptomatik über den zeitlichen Verlauf nicht. So kann zum Beispiel eine Verschlechterung der Symptomatik bis zur permanenten Dosisanpassung eingetreten sein, welche jedoch nach Dosisadjustierung nicht mehr präsent ist. Denn sobald eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte erreicht wird, wird dies als Ereignis gewertet. Um daher die Entwicklung der Symptomatik anhand des gesamten Studienzeitraums adäquat abbilden zu können, wird im Folgenden ergänzend für den 2. Datenschnitt eine supportive MMRM-Analyse dargestellt, welche den gesamten Zeitraum von Behandlungsbeginn bis –ende berücksichtigt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse) zum 2. Datenschnitt (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib			Gefitinib			LS-MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges´g [95 %-KI][b]
	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]		
Dyspnoe								
PRO-Population[c]	224/22,01 (21,122)	135/19,91 (19,908)	-6,46 (2,283)	218/19,20 (18,767)	154/22,43 (23,683)	-5,15 (3,788)	-1,31 (4,423) [-10,006; 7,382]; p = 0,767	-0,03 [-0,215; 0,159]
Husten								
PRO-Population[c]	225/32,43 (26,343)	136/19,84 (22,725)	-16,12 (2,339)	220/29,53 (22,992)	154/23,80 (24,318)	-13,43 (3,851)	-2,69 (4,504) [-11,543; 6,162]; p = 0,551	-0,06 [-0,243; 0,129]
Hämoptyse								
PRO-Population[c]	226/2,51 (11,268)	137/2,19 (8,280)	-1,64 (0,604)	220/4,54 (15,260)	154/4,98 (15,137)	-1,54 (0,953)	-0,10 (1,128) [-2,319; 2,113]; p = 0,927	-0,01 [-0,195; 0,177]
Wunder Mund								
PRO-Population[c]	225/3,41 (12,723)	136/14,94 (22,151)	8,77 (2,135)	220/4,85 (14,480)	154/9,52 (18,554)	2,79 (3,584)	5,98 (4,179) [-2,233; 14,194]; p = 0,153	0,14 [-0,050; 0,323]
Dysphagie								
PRO-Population[c]	225/4,00 (14,040)	136/7,10 (16,431)	2,30 (1,165)	220/3,03 (10,603)	154/9,52 (19,694)	-0,05 (1,910)	2,35 (2,237) [-2,044; 6,750]; p = 0,293	0,10 [-0,086; 0,286]

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib			Gefitinib			LS-MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges´g [95 %-KI][b]
	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]		
Periphere Neuropathie								
PRO-Population[c]	225/6,22 (16,980)	136/12,49 (21,052)	6,70 (2,411)	220/6,51 (15,036)	154/9,08 (16,723)	1,97 (3,899)	4,73 (4,584) [-4,283; 13,736]; p = 0,303	0,10 [-0,088; 0,284]
Alopezie								
PRO-Population[c]	226/4,42 (12,953)	137/9,00 (16,413)	3,31 (1,273)	219/5,17 (13,675)	153/8,27 (15,886)	2,40 (2,009)	0,91 (2,379) [-3,765; 5,584]; p = 0,702	0,04 [-0,150; 0,223]
Brustschmerzen								
PRO-Population[c]	225/18,95 (24,312)	136/13,96 (21,291)	-11,59 (1,226)	220/19,08 (22,726)	154/19,04 (24,654)	-10,75 (2,003)	-0,84 (2,348) [-5,457; 3,773]; p = 0,720	-0,03 [-0,220; 0,152]
Schmerzen in Arm/ Schulter								
PRO-Population[c]	225/16,88 (24,419)	136/14,46 (23,200)	-6,56 (1,289)	220/15,14 (21,429)	154/17,09 (23,252)	-1,11 (2,066)	-5,45 (2,436) [-10,233; -0,658]; p = 0,026	-0,21 [-0,400; -0,026]
Sonstige Schmerzen								
PRO-Population[c]	224/18,89 (24,958)	137/15,81 (24,943)	-5,50 (2,548)	218/20,17 (25,407)	153/19,38 (26,660)	-6,56 (4,202)	1,06 (4,915) [-8,604; 10,716]; p = 0,830	0,02 [-0,166; 0,207]

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib			Gefitinib			LS-MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges´g [95 %-KI][b]
	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]		
Quelle: (62) Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt) a: Veränderung zur Baseline: Differenz Endwert (*End of Treatment*) – Ausgangwert (Baseline). b: Analyse basiert auf einer MMRM-Analyse mit den Kovariaten Behandlung, Zeit, Behandlung x Zeit Interaktion und Baseline. c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5) KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Squares Mean Difference*; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; PRO: *Patient-Reported Outcome*, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Bezüglich der EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen zeigte sich im 2. Datenschnitt der MMRM-Analyse lediglich beim Symptom Schmerzen in Arm/ Schulter ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dacomitinib (LS-MD = -5,45 (95 %-KI [-10,233; -0,658]), p = 0,026), welcher jedoch keine klinische Relevanz erreichte (Hedges´g = -0,21 (95 %-KI [-0,400; -0,026])). Für die in der Ereigniszeitanalyse zugunsten von Gefitinib aufgetretenen Unterschiede (wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropahtie, Alopezie und sonstige Schmerzen) konnte keine statistische Signifikanz mehr nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung der verschiedenen Analysemethoden feststellen, dass insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet werden kann. Die in Abbildung 96 bis Abbildung 105 in Anhang 4-G dargestellten Veränderungen der Mittelwerte gegenüber *Baseline,* veranschaulichen die Symptomkontrolle nach Dosisadjustierung unter Dacomitinib.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

<u>Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:</u>

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt: „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
ARCHER 1050	Definition Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. *EQ-5D VAS* Der EQ-5D ist ein Fragebogen zur allgemeinen Lebensqualität, mit dem die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand evaluieren können. Dieser umfasst fünf verschiedene Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen/ körperliche Beschwerden, Angst/ Depressionen). Mit Hilfe der EQ-5D VAS können die Patienten ihren individuellen Gesundheitszustand mittels einer 100 Punkte-Skala bewerten. Dabei stellt ein Wert von 0 den schlechtmöglichsten, ein Wert von 100 hingegen den bestmöglichen Gesundheitszustand dar. Positive Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes an. Datenerhebung Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst zu Studienbeginn (am ersten Tag des ersten Therapiezyklus), an Tag 8 und Tag 15 des ersten Therapiezyklus, zu jedem weiteren Zyklusbeginn, zu Studienende (bzw. bei Studienabbruch) vor der Abschlussvisite sowie zur *Follow-up*-Visite nach Behandlung (28 bis 35 Tage nach der Visite zu Studienende) ausgefüllt. Datenanalyse *Primäranalyse* Die Analyse des Gesundheitszustandes mittels der EQ-5D VAS erfolgt auf Basis der PRO-Population, welche alle Patienten einschließt, bei denen ein Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens ein weiterer Fragebogen nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation vorlag. Die Analyse erfolgte basierend auf klinischen Relevanzschwellen und es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (TTD) anhand der medianen Zeit bis zur Verschlechterung inklusive 95 %-KI, des HR inklusive 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, berechnet mittels des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), präsentiert. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes von mindestens 7 Punkten gilt als klinisch relevant (39). Gemäß G-BA wird die MID, je nach verwendetem Ankerinstrument in der Validierungsstudie für Krebserkrankungen, zwischen 7 und 12 verortet. Der G-BA weist daher für die Analyse der EQ-5D VAS darauf hin, dass bei Auswahl einer MID von 7 auch Sensitivitätsanalysen zu den MID 10 oder 12 durchzuführen sind. (3) In der vorliegenden Nutzenbewertung wird folglich direkt eine MID von 10 Punkten als Schwellenwert zum Nachweis einer klinisch relevanten Verschlechterung herangezogen. *Relevanter Datenschnitt:* • 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 *Sensitivitätsanalyse* Zeit bis zur andauernden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, definiert als in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten. Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der

Primäranalyse dargestellt.

Supportive Analysen:

- Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes auf Basis des 1. Datenschnitt vom 29.07.2016
- Ergänzend wurde eine MMRM-Analyse berechnet. Dabei galten die Behandlung, die Behandlungszeit, die *Treatment by Time*-Interaktion und die Ausgangswerte als Kovariaten.

Als Analyse auf Basis des MMRM wird

die Veränderung zum Ausgangswert mit

- den Mittelwerten inklusive Standardabweichung (SD)
- die Differenz (Δ) Endwert (EOT) – Ausgangswert (*Baseline*) inklusive Standardfehler (SE)
- und der LS-MD mit SE, 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, dargestellt.
- Eine Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte auf Basis des Hedges´g.

Zensierung

Die Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem Sie die Bewertung des Fragebogens abgeschlossen haben, zensiert.

Quelle: (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EOT: *End of Treatment*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life-5 Dimensions*-Fragebogens; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; PRO: *Patient-Reported Outcome*; PFS: Progressionsfreies Überleben; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTD: *Time to Deteriation*

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 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
ARCHER 1050	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Der allgemeine Gesundheitszustand mittels der EQ-5D VAS wurde von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung hatten.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des allgemeine Gesundheitszustand mittels der EQ-5D VAS erfolgte auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen die Bewertung eines Fragebogens zu Studienbeginn und mindestens ein weiterer Fragebogen nach der Ausgangserhebung in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand vorlagen (PRO-Population). Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist je Behandlungsgruppe in Tabelle 4-45 dargestellt. Der Rücklauf der Fragebögen lag sowohl im Dacomitinib- als auch im Gefitinib-Arm zu allen Erhebungszeitpunkten deutlich über 90 % für den Anteil an Patienten, die alle Fragen beantwortet haben.

Die Voraussetzung für die Berechnung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen *Scores* ist das Vorliegen einer Messung von ebendiesem. Damit entspricht die ITT-Population für diese Analysen der PRO-Population. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass durch diese Auswertung das ITT-Prinzip durchbrochen wird. Daher ist anzunehmen, dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die zugrundeliegende statistische Auswertungsmethodik sowie die Ergebnisse zu dem Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Studie ARCHER 1050 sind in den Studienunterlagen transparent beschrieben. Die Ergebnisse wurden noch nicht publiziert. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll war transparent. Weitere Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes als potentiell hoch eingestuft.

Tabelle 4-45: Anteil der Patienten mit Bewertung des EQ-5D VAS Fragebogens in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Zeitintervall	Dacomitinib			Gefitinib		
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Anteil der Patienten, die alle Fragen beantwortet haben n (%)	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Anteil der Patienten, die alle Fragen beantwortet haben n (%)
Baseline	226 (100,0 %)	224 (100,0 %)	223 (99,6 %)	222 (100,0 %)	221 (100,0 %)	220 (99,5 %)
Zyklus 1/ Tag 8	226 (100,0 %)	215 (96,0 %)	214 (99,5 %)	222 (100,0 %)	209 (94,6 %)	207 (99,0 %)
Zyklus 1/ Tag 15	226 (100,0 %)	200 (89,3 %)	200 (100,0 %)	222 (100,0 %)	201 (91,0 %)	201 (100,0 %)
Zyklus 2/ Tag 1	217 (96,0 %)	215 (96,0 %)	213 (99,1 %)	213 (95,9 %)	212 (95,9 %)	212 (99,5 %)
Zyklus 3/ Tag 1	202 (89,4 %)	203 (90,6 %)	203 (99,5 %)	203 (91,4 %)	202 (91,4 %)	201 (99,5 %)
Zyklus 4/ Tag 1	195 (86,3 %)	194 (86,6 %)	194 (100,0 %)	200 (90,1 %)	200 (90,5 %)	200 (100,0 %)
Zyklus 5/ Tag 1	190 (84,1 %)	189 (84,4 %)	188 (99,5 %)	195 (87,8 %)	192 (86,9 %)	191 (99,5 %)
Zyklus 6/ Tag 1	182 (80,5 %)	180 (80,4 %)	179 (99,4 %)	190 (85,6 %)	187 (84,6 %)	187 (100,0 %)
Zyklus 7/ Tag 1	178 (78,8 %)	177 (79,0 %)	177 (100,0 %)	181 (81,5 %)	176 (79,6 %)	175 (99,4 %)
Zyklus 8/ Tag 1	171 (75,7 %)	170 (75,9 %)	170 (100,0 %)	173 (77,9 %)	168 (76,0 %)	168 (100,0 %)
Zyklus 9/ Tag 1	164 (72,6 %)	163 (72,8 %)	163 (100,0 %)	159 (71,6 %)	158 (71,5 %)	158 (100,0 %)
Zyklus 10/ Tag 1	155 (68,6 %)	155 (69,2 %)	155 (100,0 %)	154 (69,4 %)	151 (68,3 %)	151 (100,0 %)
Zyklus 11/ Tag 1	149 (65,9 %)	149 (66,5 %)	149 (100,0 %)	141 (63,5 %)	138 (62,4 %)	137 (99,3 %)
Zyklus 12/ Tag 1	143 (63,3 %)	141 (62,9 %)	141 (100,0 %)	128 (57,7 %)	125 (56,6 %)	125 (100,0 %)
Zyklus 13/ Tag 1	137 (60,6 %)	134 (59,8 %)	134 (100,0 %)	116 (52,3 %)	111 (50,2 %)	111 (100,0 %)

Zeitintervall	Dacomitinib			Gefitinib		
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Anteil der Patienten, die alle Fragen beantwortet haben n (%)	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Anteil der Patienten, die alle Fragen beantwortet haben n (%)
Zyklus 14/ Tag 1	130 (57,5 %)	130 (58,0 %)	130 (100,0 %)	106 (47,7 %)	101 (45,7 %)	101 (100,0 %)
Zyklus 15/ Tag 1	124 (54,9 %)	125 (55,8 %)	125 (100,0 %)	98 (44,1 %)	94 (42,5 %)	93 (98,9 %)
Zyklus 16/ Tag 1	120 (53,1 %)	120 (53,6 %)	120 (100,0 %)	86 (38,7 %)	85 (38,5 %)	85 (100,0 %)
Zyklus 17/ Tag 1	114 (50,4 %)	114 (50,9 %)	114 (100,0 %)	81 (36,5 %)	77 (34,8 %)	77 (100,0 %)
Zyklus 18/ Tag 1	110 (48,7 %)	107 (47,8 %)	107 (100,0 %)	76 (34,2 %)	71 (32,1 %)	71 (100,0 %)
Zyklus 19/ Tag 1	106 (46,9 %)	102 (45,5 %)	101 (99,0 %)	66 (29,7 %)	64 (29,0 %)	64 (100,0 %)
Zyklus 20/ Tag 1	102 (45,1 %)	98 (43,8 %)	98 (100,0 %)	64 (28,8 %)	60 (27,1 %)	60 (100,0 %)
Zyklus 21/ Tag 1	88 (38,9 %)	88 (39,3 %)	88 (100,0 %)	58 (26,1 %)	54 (24,4 %)	54 (100,0 %)
Zyklus 22/ Tag 1	81 (35,8 %)	80 (35,7 %)	80 (100,0 %)	55 (24,8 %)	51 (23,1 %)	51 (100,0 %)
Zyklus 23/ Tag 1	78 (34,5 %)	73 (32,6 %)	73 (100,0 %)	49 (22,1 %)	46 (20,8 %)	46 (100,0 %)
Zyklus 24/ Tag 1	73 (32,3 %)	71 (31,7 %)	71 (100,0 %)	47 (21,2 %)	42 (19,0 %)	42 (100,0 %)
Zyklus 25/ Tag 1	64 (28,3 %)	63 (28,1 %)	63 (100,0 %)	41 (18,5 %)	36 (16,3 %)	36 (100,0 %)
Zyklus 26/ Tag 1	63 (27,9 %)	59 (26,3 %)	59 (100,0 %)	39 (17,6 %)	31 (14,0 %)	31 (100,0 %)
Zyklus 27/ Tag 1	60 (26,5 %)	56 (25,0 %)	56 (100,0 %)	35 (15,8 %)	28 (12,7 %)	28 (100,0 %)
Zyklus 28/ Tag 1	59 (26,1 %)	56 (25,0 %)	56 (100,0 %)	30 (13,5 %)	23 (10,4 %)	23 (100,0 %)
Zyklus 29/ Tag 1	57 (25,2 %)	53 (23,7 %)	53 (100,0 %)	29 (13,1 %)	21 (9,5 %)	21 (100,0 %)
Zyklus 30/ Tag 1	47 (20,8 %)	45 (20,1 %)	45 (100,0 %)	28 (12,6 %)	20 (9,0 %)	20 (100,0 %)

Zeitintervall	Dacomitinib			Gefitinib		
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Anteil der Patienten, die alle Fragen beantwortet haben n (%)	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)	Anteil der Patienten, die alle Fragen beantwortet haben n (%)
Zyklus 31/ Tag 1	41 (18,1 %)	41 (18,3 %)	41 (100,0 %)	26 (11,7 %)	17 (7,7 %)	17 (100,0 %)
Zyklus 32/ Tag 1	37 (16,4 %)	36 (16,1 %)	36 (100,0 %)	22 (9,9 %)	18 (8,1 %)	18 (100,0 %)
Zyklus 33/ Tag 1	36 (15,9 %)	36 (16,1%)	36 (100,0 %)	19 (8,6 %)	15 (6,8 %)	15 (100,0 %)
Zyklus 34/ Tag 1	36 (15,9 %)	36 (16,1 %)	36 (100,0 %)	16 (7,2 %)	12 (5,4 %)	12 (100,0 %)
Zyklus 35/ Tag 1	26 (11,5 %)	26 (11,6 %)	26 (100,0 %)	14 (6,3 %)	11 (5,0 %)	11 (100,0 %)
Zyklus 36/ Tag 1	21 (9,3 %)	21 (9,4 %)	21 (100,0 %)	12 (5,4 %)	9 (4,1 %)	9 (100,0 %)
Zyklus 37/ Tag 1	15 (6,6 %)	15 (6,7 %)	15 (100,0 %)	9 (4,1 %)	8 (3,6 %)	8 (100,0 %)
Zyklus 38/ Tag 1	10 (4,4 %)	9 (4,0 %)	9 (100,0 %)	8 (3,6 %)	7 (3,2 %)	7 (100,0 %)
Zyklus 39/ Tag 1	8 (3,5 %)	8 (3,6 %)	8 (100,0 %)	3 (1,4 %)	3 (1,4 %)	3 (100,0 %)
Zyklus 40/ Tag 1	6 (2,7 %)	6 (2,7 %)	6 (100,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 41/ Tag 1	5 (2,2 %)	5 (2,2 %)	5 (100,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 42/ Tag 1	4 (1,8 %)	4 (1,8 %)	4 (100,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 43/ Tag 1	4 (1,8 %)	4 (1,8 %)	4 (100,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 44/ Tag 1	3 (1,3 %)	3 (1,3 %)	3 (100,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 45/ Tag 1	2 (0,9 %)	2 (0,9 %)	2 (100,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 46/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zyklus 47/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Zeitintervall	Dacomitinib			Gefitinib		
	Patienten unter Risiko n (%)	**Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)**	**Anteil der Patienten, die alle Fragen beantwortet haben n (%)**	**Patienten unter Risiko n (%)**	**Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)**	**Anteil der Patienten, die alle Fragen beantwortet haben n (%)**
Zyklus 48/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zyklus 49/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Visite bei Behandlungs-ende	–	137 (61,2 %)	137 (100,0 %)	–	155 (70,1 %)	155 (100,0 %)
Visite bei Sicherheits-nachbeobach-tung	–	88 (39,3 %)	88 (100,0 %)	–	119 (53,8 %)	118 (99,2 %)
Quelle: (63)						

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – MID ≥ 10 Punkte – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	148/224 (66,1)	2,0 [1,9; 3,8]	127/221 (57,5)	8,5 [5,6; 13,0]	1,338 [1,053; 1,700] p = 0,0132
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	148/224 (66,1)	2,0 [1,9; 3,8]	125/221 (56,6)	8,5 [5,6; 13,0]	1,362 [1,070; 1,732] p = 0,0088

Quelle: (64, 63)

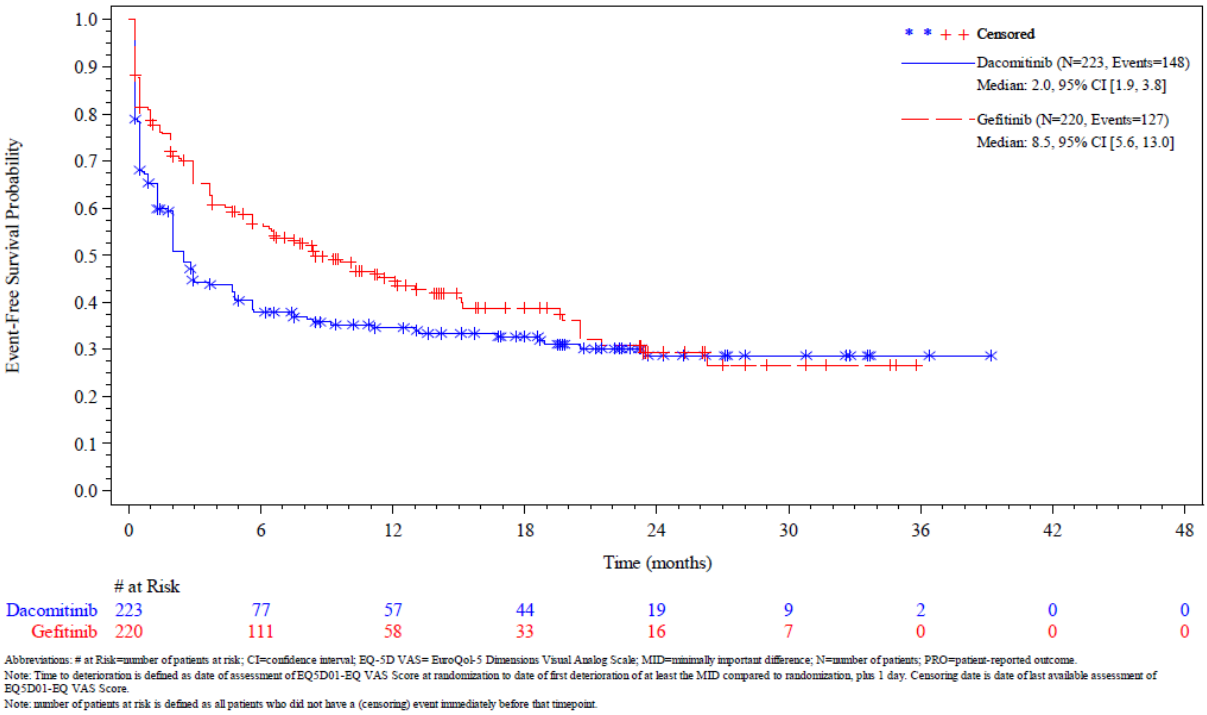
Datenschnitt: 29.07.2016 (1. Datenschnitt); 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die PRO-Population alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life-5 Dimensions*-Fragebogens; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EQ-5D VAS= EuroQol-5 Dimensions Visual Analog Scale; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of EQ5D01-EQ VAS Score at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of EQ5D01-EQ VAS Score.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitte – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)l
Quelle: (63)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur andauernden Verschlechterung (in zwei aufeinanderfolgenden Visiten) – MID ≥ 10 Punkte (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	99/224 (44,2)	27,2 [9,4; n. e.]	70/221 (31,7)	n. e. [21,5; n. e.]	1,579 [1,159; 2,150] p = 0,0028

Quelle: (63)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die PRO-Population alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life-5 Dimensions*-Fragebogens; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*)

Im 2. Datenschnitt (17.02.2017) zur Primäranalyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigte sich für die EQ-5D VAS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib (2. Datenschnitt: HR = 1,338 (95 %-KI [1,053; 1,700]), p = 0,0132), welcher ebenso im supportiven 1. Datenschnitt beobachtet werden kann (1. Datenschnitt: HR = 1,362 (95 %-KI [1,070; 1,732]), p = 0,0088).

Auch in der Sensitivitätsanalyse kann ein Vorteil von Gefitinib gegenüber Dacomitinib auf Basis des 2. Datenschnittes festgestellt werden (2. Datenschnitt: HR = 1,579 (95 %-KI [1,159; 2,150]), p = 0,0028).

In Abbildung 25 ist die Kaplan-Meier-Kurve des allgemeinen Gesundheitszustandes des EQ-5D VAS für die Primäranalyse dargestellt. In Anhang 4-G (Abbildung 106 und Abbildung 107) finden sich die Kaplan-Meier-Kurven der Sensitivitäts- und supportiven Analyse.

Betrachtet man sich jedoch im Zusammenhang mit den Ereigniszeitanalysen den in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschriebenen hohen Anteil an permanenten Dosisreduktionen (64,3 %) im Dacomitinib-Arm, so lässt sich vermuten, dass die Auswirkungen dieser

Dosismodifikationen auf den allgemeinen Gesundheitszustand in den jeweiligen Ereigniszeitanalysen nicht adäquat abgebildet werden. Dies lässt sich daraus schlussfolgern, dass die aufgetretenen Ereignisse mit statistisch signifikantem Unterschied zeitnah mit Initiierung der Behandlung aufgetreten sind. Hingegen war eine permanente Dosisreduktion im Median erst nach 6,2 Monaten vollzogen.

Hauptgrund für eine erforderliche Dosisreduktion ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche sich ebenso im allgemeinen Gesundheitszustand widerspiegeln können. Allerdings ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch die in der Fachinformation beschriebenen Dosisanpassungen in ihrer Inzidenz sowie Schweregrad handhabbar. Eine mit Dosisanpassung einhergehende Reduktion von Nebenwirkungen sowie eine Erholung des allgemeinen Gesundheitszustandes kann erst in den darauffolgenden Fragebögen erfasst und von den Patienten beurteilt werden. Jedoch ermöglichen die beschriebenen Ereigniszeitanalysen aufgrund des schnellen Auftretens der Ereignisse eine solche Beurteilung eines sich möglicherweise veränderden allgemeinen Gesundheitszustandes über den zeitlichen Verlauf nicht. So kann zum Beispiel eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes bis zur permanenten Dosisanpassung eingetreten sein, welche jedoch nach Dosisadjustierung nicht mehr präsent ist. Denn sobald eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte erreicht wird, wird dies als Ereignis gewertet. Um daher die Entwicklung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand des gesamten Studienzeitraums adäquat abbilden zu können, wird im Folgenden ergänzend für den 2. Datenschnitt eine supportive MMRM-Analyse dargestellt, welche den gesamten Zeitraum von Behandlungsbeginn bis –ende berücksichtigt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse) zum 2. Datenschnitt (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib			Gefitinib			LS-MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges´g [95 %-KI][b]
	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)[a]		
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)								
PRO-Population[c]	223/73,05 (19,617)	136/67,78 (20,428)	0,31 (1,381)	220/74,71 (17,624)	155/70,76 (18,969)	1,19 (2,171)	-0,88 (2,574) [-5,938; 4,178]; p = 0,733	-0,03 [-0,219; 0,154]

Quelle: (62)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Veränderung zur Baseline: Differenz Endwert (*End of Treatment*) – Ausgangwert (Baseline).

b: Analyse basiert auf einer MMRM-Analyse mit den Kovariaten Behandlung, Zeit, Behandlung x Zeit Interaktion und Baseline.

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life-5 Dimensions*-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Squares Mean Difference*; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; PRO: *Patient-Reported Outcome*, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Bezüglich des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigte sich im 2. Datenschnitt der MMRM-Analyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der signifikante Unterschied der Ereigniszeitanalyse konnte nicht mehr nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung der verschiedenen Analysemethoden feststellen, dass insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet werden kann. Die in Abbildung 108 in Anhang 4-G dargestellte Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline*, veranschaulicht die Kontrolle des Gesundheitszustandes nach Dosisadjustierung unter Dacomitinib.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ARCHER 1050	Definition Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen enthält, neben den Fragen zur Evaluierung der spezifischen Symptomatik von Krebspatienten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1), auch Fragen zu der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Dabei beinhaltet der Fragebogen neben den Symptomskalen auch fünf Funktionsskalen zur Bewertung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion. Des Weiteren beinhaltet der EORTC QLQ-C30 Fragebogen Fragen zum globalen Gesundheitsstatus sowie zu finanziellen Schwierigkeiten der Patienten. Die Werte der einzelnen Skalen liegen zwischen 0 und 100. Ein geringer Wert impliziert dabei eine schlechte, ein hohen Wert eine gute Lebensqualität. Positive Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität an. In der zugrundeliegenden Studie wurde die Version 3.0 des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Datenerhebung Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst zu Studienbeginn (am ersten Tag des ersten Therapiezyklus), an Tag 8 und Tag 15 des ersten Therapiezyklus, zu jedem weiteren Zyklusbeginn, zu Studienende (bzw. bei Studienabbruch) vor der Abschlussvisite sowie zur *Follow-up* Visite nach Behandlung (28 bis 35 Tage nach der Visite zu Studienende) ausgefüllt. Datenanalyse *Primäranalyse* Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 erfolgt auf Basis der PRO-Population, welche alle Patienten einschließt, bei denen ein Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens ein weiterer Fragebogen nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation vorlag. Die Analyse erfolgte basierend auf klinischen Relevanzschwellen und es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (TTD) anhand der medianen Zeit bis zur Verschlechterung inklusive 95 %-KI, des HR inklusive 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, berechnet mittels des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), präsentiert. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. Eine Verschlechterung der Symptomatik von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (28), weshalb die Analysen mit einer MID ≥ 10 Punkten durchgeführt wurden. *Relevanter Datenschnitt:* • 2. Datenschnitt vom 17.02.2017 *Sensitivitätsanalyse* Zeit bis zur andauernden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, definiert als in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten. Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt.

Supportive Analysen:

- Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des 1. Datenschnitt vom 29.07.2016
- Ergänzend wurde eine MMRM-Analyse berechnet. Dabei galten die Behandlung, die Behandlungszeit, die *Treatment by Time*-Interaktion und die Ausgangswerte als Kovariaten.

  Als Analyse auf Basis des MMRM wird

  die Veränderung zum Ausgangswert mit

  - den Mittelwerten inklusive Standardabweichung (SD)
  - die Differenz (Δ) Endwert (EOT) – Ausgangswert (*Baseline*) inklusive Standardfehler (SE)
  - und der LS-MD mit SE, 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, dargestellt.
  - Eine Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte auf Basis des Hedges´g.

Zensierung

Die Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem Sie die Bewertung des Fragebogens abgeschlossen haben, zensiert.

Quelle: (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EOT: End of Treatment; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measurements*; PRO: *Patient-Reported Outcome*; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTD: *Time to Deteriation*

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 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
ARCHER 1050	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung hatten.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittel EORTC QLQ-C30 erfolgte auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen die Bewertung eines Fragebogens zu Studienbeginn und mindestens ein weiterer Fragebogen nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorlagen (PRO-Population). Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist differenziert nach Lebensqualitätsskala je Behandlungsgruppe in Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32 dargestellt. Der Rücklauf der Fragebögen lag sowohl im Dacomitinib- als auch im Gefitinib-Arm zu allen Erhebungszeitpunkten deutlich über 90 % für den Anteil an Patienten, die alle Fragen beantwortet haben.

Die Voraussetzung für die Berechnung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen *Scores* ist das Vorliegen einer Messung von ebendiesem. Damit entspricht die ITT-Population für diese Analysen der PRO-Population. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass durch diese Auswertung das ITT-Prinzip durchbrochen wird. Daher ist anzunehmen, dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die zugrundeliegende statistische Auswertungsmethodik sowie die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 der Studie ARCHER 1050 sind in den Studienunterlagen transparent beschrieben. Die Ergebnisse wurden noch nicht publiziert. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll war transparent. Weitere Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes als potentiell hoch eingestuft.

Tabelle 4-51: Anteil der Patienten in der Interventionsgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Zeitpunkt	**Dacomitinib**							
	Patienten unter Risiko n (%)	**Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)**	**Patienten mit aufgefülltem Fragebogen**					
			Globaler Gesundheits-zustand n (%)	**Körperliche Funktion n (%)**	**Rollenfunktion n (%)**	**Emotionale Funktion n (%)**	**Kognitive Funktion n (%)**	**Soziale Funktion n (%)**
Baseline	226 (100,0 %)	226 (100,0 %)	226 (100,0 %)	223 (98,7 %)	226 (100,0 %)	225 (99,6 %)	225 (99,6 %)	225 (99,6 %)
Zyklus 1/ Tag 8	226 (100,0 %)	217 (96,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)
Zyklus 1/ Tag 15	226 (100,0 %)	201 (88,9 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	200 (99,5 %)	200 (99,5 %)	200 (99,5 %)
Zyklus 2/ Tag 1	217 (96,0 %)	217 (96,0 %)	216 (99,5 %)	215 (99,1 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)	217 (100,0 %)
Zyklus 3/ Tag 1	202 (89,4 %)	202 (89,4 %)	201 (99,5 %)	202 (100,0 %)	201 (99,5 %)	201 (99,5 %)	202 (100,0 %)	202 (100,0 %)
Zyklus 4/ Tag 1	195 (86,3 %)	195 (86,3 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)	195 (100,0 %)
Zyklus 5/ Tag 1	190 (84,1 %)	190 (84,1 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)	189 (99,5 %)	190 (100,0 %)	190 (100,0 %)
Zyklus 6/ Tag 1	182 (80,5 %)	182 (80,5 %)	181 (99,5 %)	181 (99,5 %)	181 (99,5 %)	180 (98,9 %)	181 (99,5 %)	181 (99,5 %)
Zyklus 7/ Tag 1	178 (78,8 %)	178 (78,8 %)	178 (100,0 %)	177 (99,4 %)	177 (99,4 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib							
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Fragebogen zurückgegeben haben n (%)	Patienten mit aufgefülltem Fragebogen					
			Globaler Gesundheitszustand n (%)	Körperliche Funktion n (%)	Rollenfunktion n (%)	Emotionale Funktion n (%)	Kognitive Funktion n (%)	Soziale Funktion n (%)
Zyklus 8/ Tag 1	171 (75,7 %)	171 (75,7 %)	170 (99,4 %)	168 (98,2 %)	171 (100,0 %)	170 (99,4 %)	170 (99,4 %)	169 (98,8 %)
Zyklus 9/ Tag 1	164 (72,6 %)	164 (72,6 %)	164 (100,0 %)	163 (99,4 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	164 (100,0 %)	163 (99,4 %)
Zyklus 10/ Tag 1	155 (68,6 %)	155 (68,6 %)	155 (100,0 %)	153 (98,7 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	154 (99,4 %)	154 (99,4 %)
Zyklus 11/ Tag 1	149 (65,9 %)	148 (65,5 %)	147 (99,3 %)	147 (99,3 %)	148 (100,0 %)	147 (99,3 %)	146 (98,6 %)	146 (98,6 %)
Zyklus 12/ Tag 1	143 (63,3 %)	141 (62,4 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)	141 (100,0 %)
Zyklus 13/ Tag 1	137 (60,6 %)	134 (59,3 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)	133 (99,3 %)	134 (100,0 %)	134 (100,0 %)
Zyklus 14/ Tag 1	130 (57,5 %)	130 (57,5 %)	130 (100,0 %)	129 (99,2 %)	129 (99,2 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)	130 (100,0 %)
Zyklus 15/ Tag 1	124 (54,9 %)	124 (54,9 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)	123 (99,2 %)
Zyklus 16/ Tag 1	120 (53,1 %)	119 (52,7 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	118 (99,2 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)
Zyklus 17/ Tag 1	114 (50,4 %)	112 (49,6 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	111 (99,1 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)
Zyklus 18/ Tag 1	110 (48,7 %)	108 (47,8 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)	108 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib							
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Fragebogen zurückgegeben haben n (%)	Patienten mit aufgefülltem Fragebogen					
			Globaler Gesundheitszustand n (%)	Körperliche Funktion n (%)	Rollenfunktion n (%)	Emotionale Funktion n (%)	Kognitive Funktion n (%)	Soziale Funktion n (%)
Zyklus 19/ Tag 1	106 (46,9 %)	103 (45,6 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)
Zyklus 20/ Tag 1	102 (45,1 %)	98 (43,4 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)	98 (100,0 %)
Zyklus 21/ Tag 1	88 (38,9 %)	88 (38,9 %)	88 (100,0 %)	87 (98,9 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)	88 (100,0 %)
Zyklus 22/ Tag 1	81 (35,8 %)	80 (35,4 %)	80 (100,0 %)	79 (98,8 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)	80 (100,0 %)
Zyklus 23/ Tag 1	78 (34,5 %)	73 (32,3 %)	73 (100,0 %)	71 (97,3 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)	73 (100,0 %)
Zyklus 24/ Tag 1	73 (32,3 %)	70 (31,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)	70 (100,0 %)
Zyklus 25/ Tag 1	64 (28,3 %)	62 (27,4 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)	61 (98,4 %)	62 (100,0 %)	62 (100,0 %)
Zyklus 26/ Tag 1	63 (27,9 %)	59 (26,1 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)	59 (100,0 %)
Zyklus 27/ Tag 1	60 (26,5 %)	56 (24,8 %)	56 (100,0 %)	55 (98,2 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)
Zyklus 28/ Tag 1	59 (26,1 %)	56 (24,8 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)	56 (100,0 %)
Zyklus 29/ Tag 1	57 (25,2 %)	53 (23,5 %)	53 (100,0 %)	52 (98,1 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)	53 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib							
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Fragebogen zurückgegeben haben n (%)	Patienten mit aufgefülltem Fragebogen					
			Globaler Gesundheitszustand n (%)	Körperliche Funktion n (%)	Rollenfunktion n (%)	Emotionale Funktion n (%)	Kognitive Funktion n (%)	Soziale Funktion n (%)
Zyklus 30/ Tag 1	47 (20,8 %)	45 (19,9 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)	45 (100,0 %)
Zyklus 31/ Tag 1	41 (18,1 %)	41 (18,1 %)	41 (100,0 %)	40 (97,6 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)	41 (100,0 %)
Zyklus 32/ Tag 1	37 (16,4 %)	36 (15,9 %)	35 (97,2 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)
Zyklus 33/ Tag 1	36 (15,9 %)	36 (15,9 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)
Zyklus 34/ Tag 1	36 (15,9 %)	36 (15,9 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)	36 (100,0 %)
Zyklus 35/ Tag 1	26 (11,5 %)	26 (11,5 %)	26 (100,0 %)	25 (96,2 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)	26 (100,0 %)
Zyklus 36/ Tag 1	21 (9,3 %)	20 (8,8 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)
Zyklus 37/ Tag 1	15 (6,6 %)	15 (6,6 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Zyklus 38/ Tag 1	10 (4,4 %)	9 (4,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)
Zyklus 39/ Tag 1	8 (3,5 %)	8 (3,5 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Zyklus 40/ Tag 1	6 (2,7 %)	5 (2,2 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib							
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Fragebogen zurückgegeben haben n (%)	Patienten mit aufgefülltem Fragebogen					
			Globaler Gesundheitszustand n (%)	Körperliche Funktion n (%)	Rollenfunktion n (%)	Emotionale Funktion n (%)	Kognitive Funktion n (%)	Soziale Funktion n (%)
Zyklus 41/ Tag 1	5 (2,2 %)	5 (2,2 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)
Zyklus 42/ Tag 1	4 (1,8 %)	4 (1,8 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)
Zyklus 43/ Tag 1	4 (1,8 %)	4 (1,8 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)
Zyklus 44/ Tag 1	3 (1,3 %)	3 (1,3 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)
Zyklus 45/ Tag 1	2 (0,9 %)	2 (0,9 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)
Zyklus 46/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 47/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 48/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 49/ Tag 1	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Visite bei Behandlungsende	–	138 (61,1 %)	138 (100,0 %)	136 (98,6 %)	138 (100,0 %)	138 (100,0 %)	138 (100,0 %)	137 (99,3 %)

Zeitpunkt	Dacomitinib							
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Fragebogen zurückgegeben haben n (%)	Patienten mit aufgefülltem Fragebogen					
			Globaler Gesundheitszustand n (%)	Körperliche Funktion n (%)	Rollenfunktion n (%)	Emotionale Funktion n (%)	Kognitive Funktion n (%)	Soziale Funktion n (%)
Visite bei Sicherheitsnachbeobachtung	–	89 (39,4 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)	89 (100,0 %)
Quelle: (65)								

Tabelle 4-52: Anteil der Patienten in der Kontrollgruppe mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ARCHER 1050-Studie – 2. Datenschnitt (PRO-Population) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Zeitpunkt	**Gefitinib**							
	Patienten unter Risiko n (%)	**Patienten die einen Frage-bogen zurück-gegeben haben n (%)**	**Patienten mit aufgefülltem Fragebogen**					
			Globaler Gesundheits-zustand n (%)	**Körperliche Funktion n (%)**	**Rollenfunktion n (%)**	**Emotionale Funktion n (%)**	**Kognitive Funktion n (%)**	**Soziale Funktion n (%)**
Baseline	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	222 (100,0 %)	218 (98,2 %)	222 (100,0 %)	221 (99,5 %)	222 (100,0 %)
Zyklus 1/ Tag 8	222 (100,0 %)	209 (94,1 %)	208 (99,5 %)	208 (99,5 %)	206 (98,6 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)	209 (100,0 %)
Zyklus 1/ Tag 15	222 (100,0 %)	201 (90,5 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	200 (99,5 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)	201 (100,0 %)
Zyklus 2/ Tag 1	213 (95,9 %)	211 (95,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	210 (99,5 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)	211 (100,0 %)
Zyklus 3/ Tag 1	203 (91,4 %)	203 (91,4 %)	202 (99,5 %)	202 (99,5 %)	202 (99,5 %)	203 (100,0 %)	202 (99,5 %)	202 (99,5 %)
Zyklus 4/ Tag 1	200 (90,1 %)	200 (90,1 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)	200 (100,0 %)
Zyklus 5/ Tag 1	195 (87,8 %)	195 (87,8 %)	193 (99,0 %)	193 (99,0 %)	193 (99,0 %)	194 (99,5 %)	192 (98,5 %)	193 (99,0 %)
Zyklus 6/ Tag 1	190 (85,6 %)	189 (85,1 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)	187 (98,9 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)	188 (99,5 %)
Zyklus 7/ Tag 1	181 (81,5 %)	178 (80,2 %)	177 (99,4 %)	177 (99,4 %)	178 (100,0 %)	178 (100,0 %)	177 (99,4 %)	177 (99,4 %)

Zeitpunkt	Gefitinib							
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Fragebogen zurückgegeben haben n (%)	Patienten mit aufgefülltem Fragebogen					
			Globaler Gesundheitszustand n (%)	Körperliche Funktion n (%)	Rollenfunktion n (%)	Emotionale Funktion n (%)	Kognitive Funktion n (%)	Soziale Funktion n (%)
Zyklus 8/ Tag 1	173 (77,9 %)	167 (75,2 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)	167 (100,0 %)
Zyklus 9/ Tag 1	159 (71,6 %)	159 (71,6 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)	159 (100,0 %)
Zyklus 10/ Tag 1	154 (69,4 %)	151 (68,0 %)	151 (100,0 %)	151 (100,0 %)	150 (99,3 %)	151 (100,0 %)	150 (99,3 %)	151 (100,0 %)
Zyklus 11/ Tag 1	141 (63,5 %)	139 (62,6 %)	138 (99,3 %)	138 (99,3 %)	139 (100,0 %)	139 (100,0 %)	137 (98,6 %)	138 (99,3 %)
Zyklus 12/ Tag 1	128 (57,7 %)	126 (56,8 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	126 (100,0 %)	125 (99,2 %)	126 (100,0 %)
Zyklus 13/ Tag 1	116 (52,3 %)	112 (50,5 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)	112 (100,0 %)
Zyklus 14/ Tag 1	106 (47,7 %)	103 (46,4 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)	103 (100,0 %)
Zyklus 15/ Tag 1	98 (44,1 %)	95 (42,8 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	94 (98,9 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)	95 (100,0 %)
Zyklus 16/ Tag 1	86 (38,7 %)	86 (38,7 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)	85 (98,8 %)
Zyklus 17/ Tag 1	81 (36,5 %)	78 (35,1 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)	78 (100,0 %)
Zyklus 18/ Tag 1	76 (34,2 %)	72 (32,4 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)	72 (100,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib							
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Fragebogen zurückgegeben haben n (%)	Patienten mit aufgefülltem Fragebogen					
			Globaler Gesundheitszustand n (%)	Körperliche Funktion n (%)	Rollenfunktion n (%)	Emotionale Funktion n (%)	Kognitive Funktion n (%)	Soziale Funktion n (%)
Zyklus 19/ Tag 1	66 (29,7 %)	65 (29,3 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)	65 (100,0 %)
Zyklus 20/ Tag 1	64 (28,8 %)	61 (27,5 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	61 (100,0 %)	60 (98,4 %)	61 (100,0 %)
Zyklus 21/ Tag 1	58 (26,1 %)	55 (24,8 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)	55 (100,0 %)
Zyklus 22/ Tag 1	55 (24,8 %)	52 (23,4 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)	52 (100,0 %)
Zyklus 23/ Tag 1	49 (22,1 %)	47 (21,2 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)	47 (100,0 %)
Zyklus 24/ Tag 1	47 (21,2 %)	43 (19,4 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)	43 (100,0 %)
Zyklus 25/ Tag 1	41 (18,5 %)	37 (16,7 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)	37 (100,0 %)
Zyklus 26/ Tag 1	39 (17,6 %)	32 (14,4 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)	32 (100,0 %)
Zyklus 27/ Tag 1	35 (15,8 %)	29 (13,1 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	29 (100,0 %)	28 (96,6 %)	29 (100,0 %)
Zyklus 28/ Tag 1	30 (13,5 %)	23 (10,4 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	22 (95,7 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)	23 (100,0 %)
Zyklus 29/ Tag 1	29 (13,1 %)	21 (9,5 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)	21 (100,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib							
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Fragebogen zurückgegeben haben n (%)	Patienten mit aufgefülltem Fragebogen					
			Globaler Gesundheitszustand n (%)	Körperliche Funktion n (%)	Rollenfunktion n (%)	Emotionale Funktion n (%)	Kognitive Funktion n (%)	Soziale Funktion n (%)
Zyklus 30/ Tag 1	28 (12,6 %)	20 (9,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)
Zyklus 31/ Tag 1	26 (11,7 %)	17 (7,7 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)	17 (100,0 %)
Zyklus 32/ Tag 1	22 (9,9 %)	18 (8,1 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)
Zyklus 33/ Tag 1	19 (8,6 %)	15 (6,8 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Zyklus 34/ Tag 1	16 (7,2 %)	12 (5,4 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)	12 (100,0 %)
Zyklus 35/ Tag 1	14 (6,3 %)	11 (5,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)	11 (100,0 %)
Zyklus 36/ Tag 1	12 (5,4 %)	9 (4,1 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)	9 (100,0 %)
Zyklus 37/ Tag 1	9 (4,1 %)	8 (3,6 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Zyklus 38/ Tag 1	8 (3,6 %)	7 (3,2 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)
Zyklus 39/ Tag 1	3 (1,4 %)	3 (1,4 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)	3 (100,0 %)
Zyklus 40/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib							
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Fragebogen zurückgegeben haben n (%)	Patienten mit aufgefülltem Fragebogen					
			Globaler Gesundheitszustand n (%)	Körperliche Funktion n (%)	Rollenfunktion n (%)	Emotionale Funktion n (%)	Kognitive Funktion n (%)	Soziale Funktion n (%)
Zyklus 41/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 42/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 43/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 44/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 45/ Tag 1	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)
Zyklus 46/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zyklus 47/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zyklus 48/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zyklus 49/ Tag 1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Zeitpunkt	Gefitinib							
	Patienten unter Risiko n (%)	Patienten die einen Fragebogen zurückgegeben haben n (%)	Patienten mit aufgefülltem Fragebogen					
			Globaler Gesundheitszustand n (%)	Körperliche Funktion n (%)	Rollenfunktion n (%)	Emotionale Funktion n (%)	Kognitive Funktion n (%)	Soziale Funktion n (%)
Visite bei Behandlungsende	–	155 (69,8 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)	155 (100,0 %)
Visite bei Sicherheitsnachbeobachtung	–	119 (53,6 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	119 (100,0 %)	118 (99,2 %)	118 (99,2 %)
Quelle: (65)								

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – MID ≥ 10 Punkte – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	144/226 (63,7)	3,8 [1,9; 7,5]	112/222 (50,5)	12,2 [9,4; 19,8]	1,529 [1,191; 1,964] p = 0,0006
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	142/226 (62,8)	3,8 [1,9; 7,5]	112/222 (50,5)	12,2 [9,4; 19,8]	1,526 [1,185; 1,965] p = 0,0007
Körperliche Funktion (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	119/226 (52,7)	13,2 [5,7; 18,7]	103/222 (46,4)	15,9 [13,2; 20,6]	1,211 [0,927; 1,580] p = 0,1531
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	116/226 (51,3)	13,2 [5,7; 18,7]	101/222 (45,5)	15,9 [13,2; 20,6]	1,239 [0,946; 1,623] p = 0,1130
Rollenfunktion (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	150/226 (66,4)	2,9 [1,9; 5,5]	131/222 (59,0)	10,0 [6,7; 13,2]	1,273 [1,005; 1,612] p = 0,0390
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	148/226 (65,5)	2,9 [1,9; 5,5]	127/222 (57,2)	10,0 [6,7; 13,2]	1,296 [1,021; 1,646] p = 0,0275

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Emotionale Funktion (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	101/226 (44,7)	23,4 [12,2; n. e.]	82/222 (36,9)	25,3 [20,5; n. e.]	1,219 [0,909; 1,635] p = 0,1788
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	100/226 (44,2)	20,6 [12,2; n. e.]	80/222 (36,0)	24,5 [20,5; n. e.]	1,260 [0,937; 1,694] p = 0,1197
Kognitive Funktion (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	153/226 (67,7)	3,8 [2,8; 5,7]	132/222 (59,5)	8,5 [6,5; 11,2]	1,207 [0,954; 1,526] p = 0,1049
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	149/226 (65,9)	3,8 [2,8; 5,7]	129/222 (58,1)	8,5 [6,5; 11,2]	1,218 [0,960; 1,543] p = 0,0930
Soziale Funktion (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	148/226 (65,5)	2,8 [1,9; 4,7]	127/222 (57,2)	9,4 [6,5; 13,2]	1,251 [0,985; 1,590] 0,0557
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
PRO-Population[c]	147/226 (65,0)	2,8 [1,9; 4,7]	126/222 (56,8)	9,4 [6,5; 13,2]	1,252 [0,985; 1,593] p = 0,0554

Quelle: (66, 65)

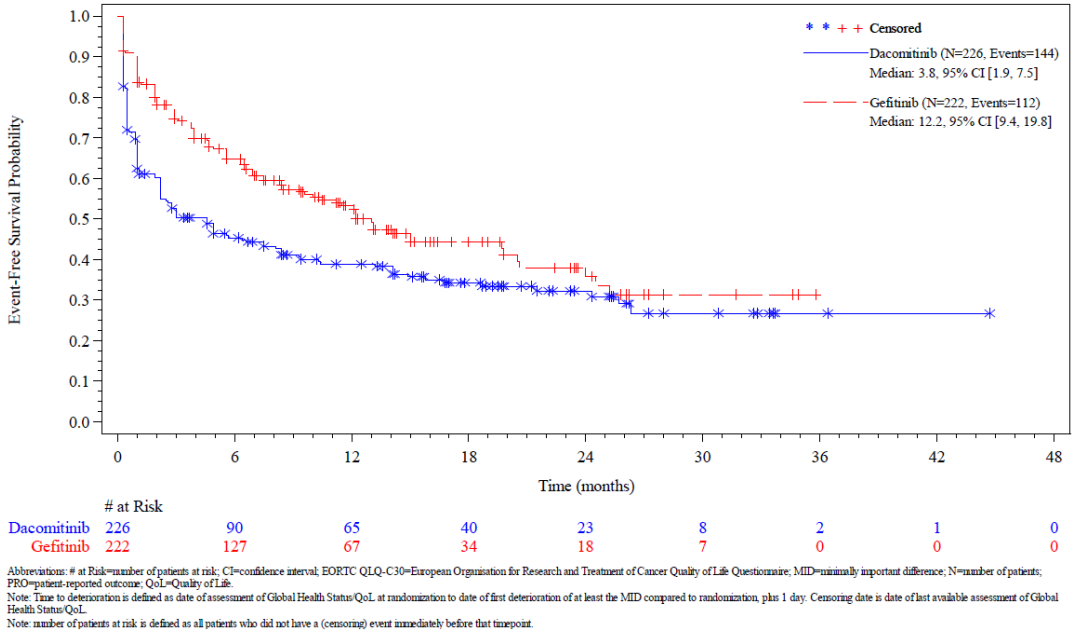
Datenschnitt: 29.07.2016 (1. Datenschnitt); 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

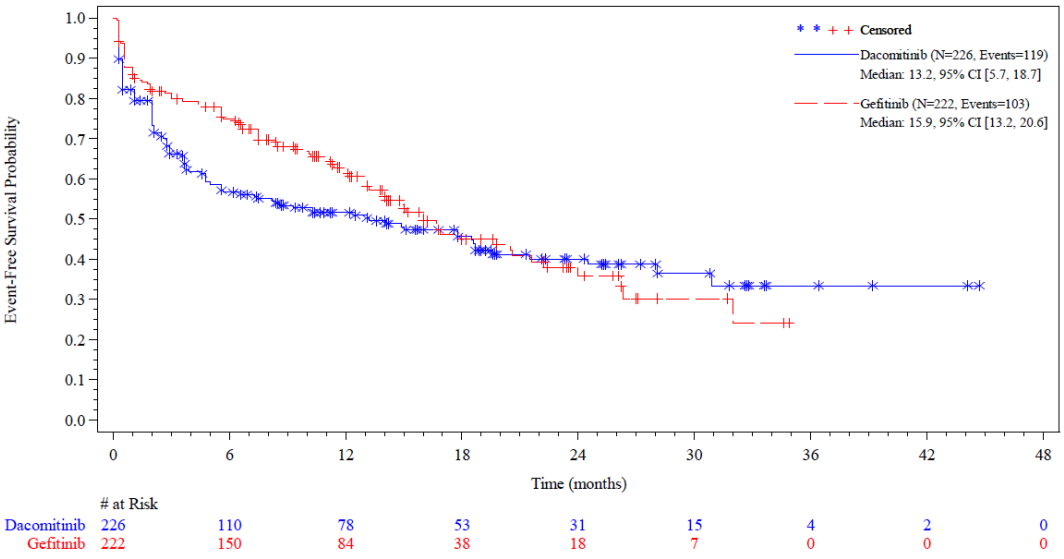
c: Die PRO-Population alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*



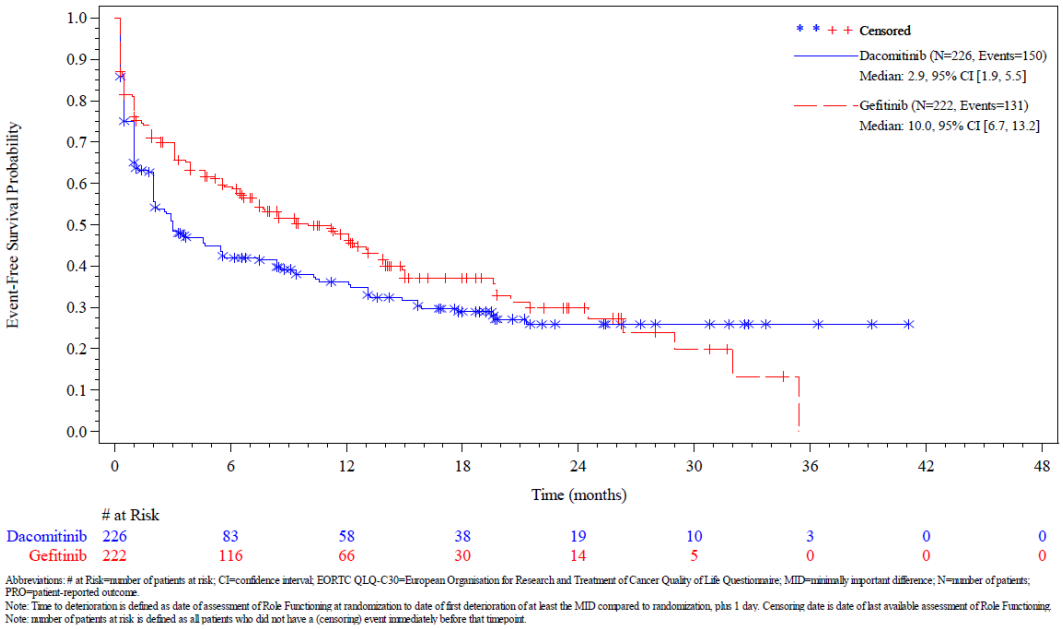
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome; QoL=Quality of Life.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Global Health Status/QoL at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Global Health Status/QoL.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)



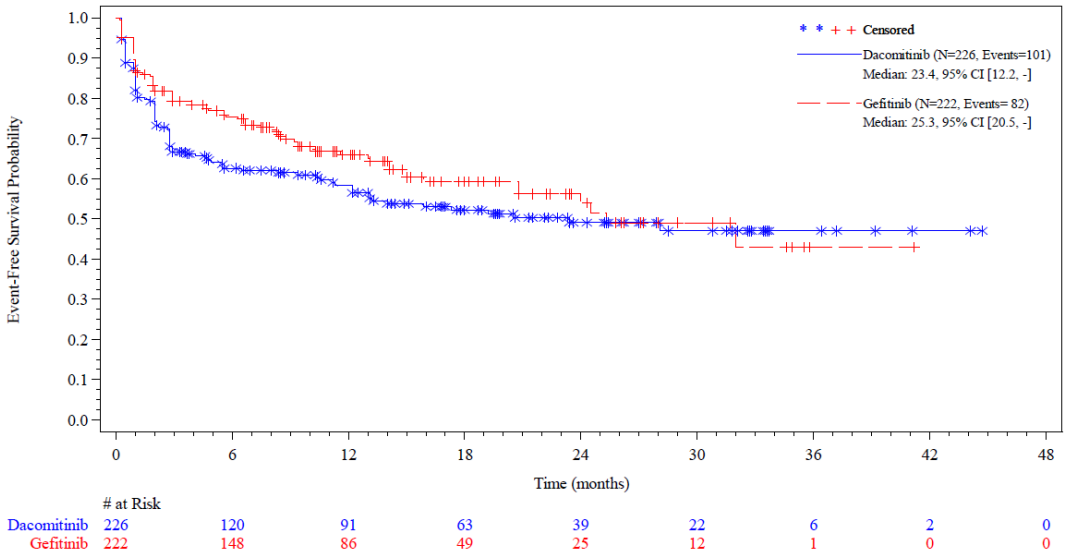
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Physical Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Physical Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)



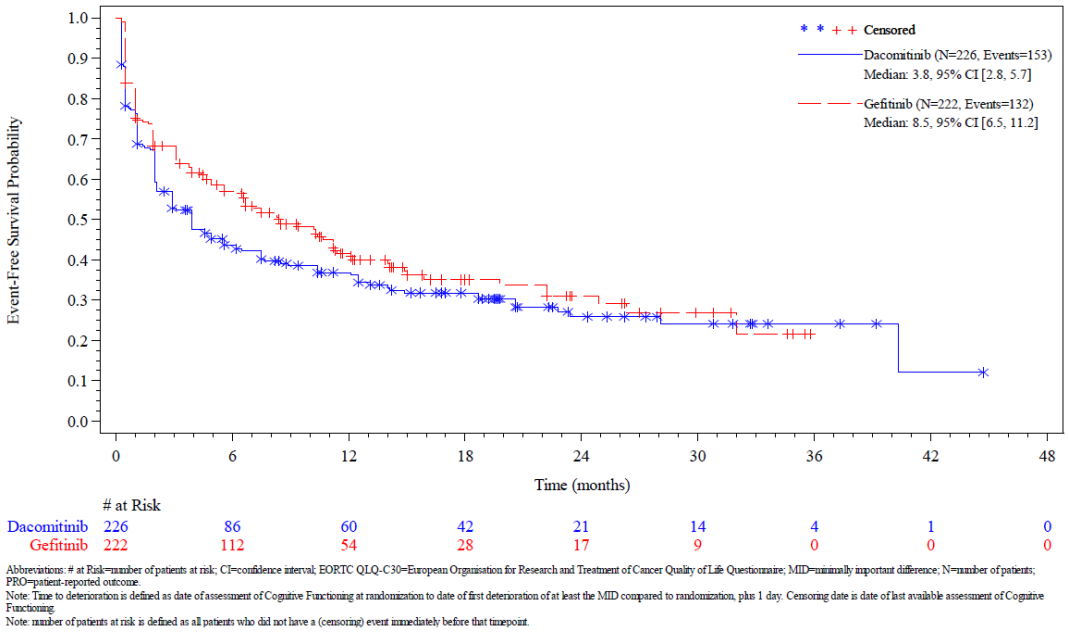
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Role Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Role Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Emotional Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Emotional Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

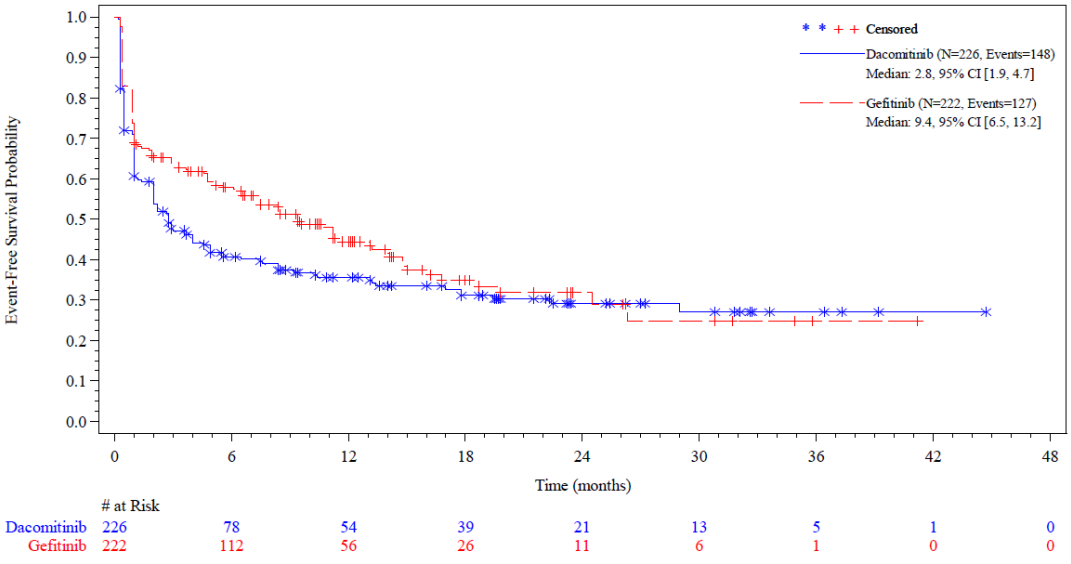
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)



# at Risk									
Dacomitinib	226	86	60	42	21	14	4	1	0
Gefitinib	222	112	54	28	17	9	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Cognitive Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Cognitive Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)



# at Risk									
Dacomitinib	226	78	54	39	21	13	5	1	0
Gefitinib	222	112	56	26	11	6	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Social Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Social Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur andauernden Verschlechterung (in zwei aufeinanderfolgenden Visiten) – MID ≥ 10 Punkte (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	92/226 (40,7)	26,3 [17,7; n. e.]	52/222 (23,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,989 [1,410; 2,806] p < 0,0001
Körperliche Funktion (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	60/226 (26,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/222 (20,3)	n. e. [27,0; n. e.]	1,383 [0,938; 2,039] p = 0,0990
Rollenfunktion (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	87/226 (38,5)	n. e. [19,5; n. e.]	64/222 (28,8)	n. e. [24,9; n. e.]	1,480 [1,070; 2,047] p = 0,0159
Emotionale Funktion (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	50/226 (22,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/222 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,287 [0,845; 1,961] p = 0,2357
Kognitive Funktion (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	95/226 (42,0)	20,5 [13,1; n. e.]	71/222 (32,0)	n. e. [26,3; n. e.]	1,398 [1,027; 1,905] p = 0,0306

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Soziale Funktion (Zeit bis zur andauernden Verschlechterung ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
PRO-Population[c]	99/226 (43,8)	n. e. [9,4; n. e.]	75/222 (33,8)	n. e. [21,5; n. e.]	1,452 [1,074; 1,963] p = 0,0130

Quelle: (66, 65)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.
b: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.
c: Die PRO-Population alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30“ ergab sich bei insgesamt zwei der sechs Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

So konnte für die Funktionsskalen des globalen Gesundheitsstatus (2. Datenschnitt: HR = 1,529 (95 %-KI [1,191; 1,964]), p = 0,0006) und der Rollenfunktion (2. Datenschnitt: HR = 1,273 (95 %-KI [1,005; 1,612]), p = 0,0390) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib festgestellt werden. In Bezug auf die Funktionsskalen körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion ergaben sich keine Unterschiede. Diese Ergebnisse wurden im Rahmen des supportiven 1. Datenschnittes bestätigt.

Innerhalb der Sensitivitätsanalysen der Zeit bis zur andauernden Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte neben dem globalen Gesundheitsstatus (2. Datenschnitt: HR = 1,989 (95 %-KI [1,410; 2,806]), p < 0,0001) und der Rollenfunktion (2. Datenschnitt: HR = 1,480 (95 %-KI [1,070; 2,047]), p = 0,0159) noch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib für die kognitive Funktion (2. Datenschnitt: HR = 1,398 (95 %-KI [1,027; 1,905]), p = 0,0306) und für die soziale Funktion (2. Datenschnitt: HR = 1,452 (95 %-KI [1,074; 1,963], p = 0,0130) festgestellt werden.

In der Abbildung 26 bis Abbildung 31 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen sechs Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Primär dargestellt. In Anhang 4-G (Abbildung 109 bis Abbildung 120) finden sich die Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitäts- und supportive Analyse.

Betrachtet man sich jedoch im Zusammenhang mit den Ereigniszeitanalysen den in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschriebenen hohen Anteil an permanenten Dosisreduktionen (64,3 %) im Dacomitinib-Arm, so lässt sich vermuten, dass die Auswirkungen dieser Dosismodifikationen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den jeweiligen Ereigniszeitanalysen nicht adäquat abgebildet werden. Dies lässt sich daraus schlussfolgern, dass die aufgetretenen Ereignisse mit statistisch signifikantem Unterschied zeitnah mit Initiierung der Behandlung aufgetreten sind, wie beispielsweise die mediane Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus unter Dacomitinib bereits nach 3,8 Monaten erreicht war. Hingegen war eine permanente Dosisreduktion im Median erst nach 6,2 Monaten vollzogen.

Hauptgrund für eine erforderliche Dosisreduktion ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche sich ebenso in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln können. Allerdings ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch die in der Fachinformation beschriebenen Dosisanpassungen in ihrer Inzidenz sowie Schweregrad handhabbar. Eine mit Dosisanpassung einhergehende Reduktion von Nebenwirkungen sowie eine Erholung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann erst in den darauffolgenden Fragebögen erfasst und von den Patienten beurteilt werden. Jedoch ermöglichen die beschriebenen Ereigniszeitanalysen aufgrund des schnellen Auftretens der Ereignisse eine solche Beurteilung einer sich möglicherweise veränderden gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den zeitlichen Verlauf nicht. So kann zum Beispiel eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis zur permanenten Dosisanpassung eingetreten sein, welche jedoch nach Dosisadjustierung nicht mehr präsent ist. Denn sobald eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte erreicht wird, wird dies als Ereignis gewertet. Um daher die Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des gesamten Studienzeitraums adäquat abbilden zu können, wird im Folgenden ergänzend für den 2. Datenschnitt eine supportive MMRM-Analyse dargestellt, welche den gesamten Zeitraum von Behandlungsbeginn bis –ende berücksichtigt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse) zum 2. Datenschnitt (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib			Gefitinib			LS-MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges´g [95 %-KI]
	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)		
Globaler Gesundheitsstatus								
PRO-Population	226/65,63 (22,222)	138/60,93 (21,633)	1,55 (2,441)	222/62,91 (21,382)	155/62,36 (20,745)	4,17 (4,071)	-2,62 (4,746) [-11,952; 6,704]; p = 0,581	-0,05 [-0,238; 0,133]
Körperliche Funktion								
PRO-Population	226/79,05 (22,056)	138/78,23 (23,638)	5,36 (1,333)	222/80,76 (19,508)	155/77,55 (25,106)	4,53 (2,116)	0,83 (2,502) [-4,090; 5,743]; p = 0,741	0,03 [-0,154; 0,217]
Rollenfunktion								
PRO-Population	226/80,02 (27,170)	138/73,80 (27,894)	0,89 (2,456)	222/82,13 (24,634)	155/77,42 (28,976)	-0,42 (4,053)	1,30 (4,741) [-8,012; 10,621]; p = 0,783	0,03 [-0,159; 0,211]
Emotionale Funktion								
PRO-Population	226/80,15 (18,230)	138/78,75 (25,532)	4,69 (1,283)	222/79,47 (18,869)	155/79,25 (20,838)	7,83 (1,987)	-3,14 (2,366) [-7,787; 1,514]; p = 0,186	-0,13 [-0,311; 0,060]
Kognitive Funktion								
PRO-Population	226/87,38 (18,312)	138/79,83 (22,819)	0,01 (1,303)	222/87,31 (14,714)	155/81,61 (23,581)	-2,70 (2,022)	2,71 (2,405) [-2,019; 7,435]; p = 0,261	0,11 [-0,079; 0,292]

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib			Gefitinib			LS-MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges´g [95 %-KI]
	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)	Ausgangswert N/MW (SD)	Endwert N/MW (SD)	LS Mean (SE)		
Soziale Funktion								
PRO-Population	226/79,57 (23,970)	138/74,40 (27,843)	2,50 (2,407)	222/81,76 (21,120)	155/76,56 (27,633)	4,35 (3,927)	-1,85 (4,608) [-10,909; 7,202]; p = 0,688	-0,04 [-0,224; 0,147]

Quelle: (62)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Veränderung zur Baseline: Differenz Endwert (*End of Treatment*) – Ausgangwert (Baseline)

b: Analyse basiert auf einer MMRM-Analyse mit den Kovariaten Behandlung, Zeit, Behandlung x Zeit Interaktion und Baseline

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Squares Mean Difference*; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; PRO: *Patient-Reported Outcome*, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Bezüglich der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zeigte sich im 2. Datenschnitt der MMRM-Analyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die in der Ereigniszeitanalyse zugunsten von Gefitinib aufgetretenen Unterschiede (globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) konnte keine statistische Signifikanz mehr nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung der verschiedenen Analysemethoden feststellen, dass sich insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigt. Die in Abbildung 121 bis Abbildung 126 in Anhang 4-G dargestellten Veränderungen der Mittelwerte gegenüber *Baseline*, veranschaulichen die Kontrolle der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Dosisadjustierung unter Dacomitinib.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ARCHER 1050	Definition Ein „Unerwünschtes Ereignis“ (UE) war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis im Rahmen der klinischen Studie, während welcher der Patient ein Arzneimittel oder ein medizinisches Produkt verabreicht bekommen hatte; das Ereignis musste nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung oder Verwendung stehen. UEs wurden anhand des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Klassifizierungssystems (Version 19.1) eingeteilt. Die Toxizität wurde anhand der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE (Version 4.0) bewertet. Eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der Malignität während der Studie sollte als UE im entsprechenden Abschnitt des *Case Report Form* (CRF) hinterlegt werden. Nicht als unerwünschtes Ereignis soll hingegen die Krankheitsprogression, gemessen anhand bösartiger Läsionen auf Röntgenbildern oder mittels anderer Methoden, gewertet werden. *Treatment-Emergent Adverse Event* (TEAE) Ein „Unerwünschtes Ereignis“ galt als *Treatment-Emergent Adverse Event* (TEAE), wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf: - Das Ereignis trat nach dem Beginn der Studienbehandlung und bis 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auf und war vor Beginn der Behandlung nicht bekannt; - Das Ereignis wurde vor Beginn der Behandlung beobachtet, nahm jedoch im Grad gemäß CTCAE Version 4.0 nach dem Beginn der Behandlung, aber bis 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienbehandlung zu. Eine Krankheitsprogression wurde nicht als TEAE gewertet, es sei denn, der Patient verstarb vor den 28 Tagen nach Abbruch der Behandlung. SUE Ein SUE war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis in jeglicher Dosierung welches: - tödlich verläuft; - lebensbedrohlich ist (unmittelbares Sterberisiko); - die Hospitalisierung oder eine Verlängerung der bestehenden Hospitalisierung des Patienten erfordert; - zu einer bleibenden oder signifikanten Behinderung/ fehlenden Fähigkeit führt (erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten); - zu angeborener Anomalie/ einem angeborenen Geburtsfehler führt. UE CTCAE Grad ≥ 3 Diese UE schließen alle mit einem CTCAE-Schweregrad von mindestens 3 ein. Gemäß der CTCAE-Kriterien sind UE ab einen Grad 3 als für den Patienten schwer und medizinisch relevant anzusehen. Die folgenden Kategorien fallen unter diesen Endpunkt: - Grad 3: Schwer - Grad 4: Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert - Grad 5: Tod im Zusammenhang mit UE

UE, die zum Therapieabbruch führen

Diese schließen alle UE ein, die zu einem Abbruch der Therapie im Rahmen der Studie geführt haben. Hierzu konnte der Prüfarzt im jeweiligen *Case Report Form* (CRF) des Patienten *Permanently Discontinued* vermerken.

UE von besonderem Interesse

Zu den UE von besonderem Interesse zählen:

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  - Schleimhautentzündung (PT)
  - Diarrhö und assoziierte Nebenwirkungen (Cluster)
    - akute prärenale Insuffizienz
    - Azotämie
    - Harnstoff-Stickstoff/ Kreatinin-Verhältnis im Blut erhöht
    - Dehydration
    - Diarrhö
    - Elektrolytungleichgewicht
    - Hypovolämie
    - Prärenale Insuffizienz
  - Hautausschlag/ Dermatitis akneiformis (Cluster)
    - Akne
    - Akne conglobata
    - Akne cosmetica
    - Akne cystica
    - Akne fulminans
    - Akne infantil
    - Akne berufsbedingt
    - Akne pustulös
    - Akne varioliformis
    - Dermatitis akneiformis
    - Medikamentenausschlag
    - Akne mechanisch
    - Ölakne
    - Hautausschlag
    - erythematöser Hautausschlag
    - Hautausschlag generalisiert
    - Hautausschlag makula-papulös
    - Hautausschlag mit Juckreiz
  - sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)
    - trockene Haut
    - Nagelerkrankung
    - Palmar-plantar erythrodysaesthesia Syndrom
    - Paronchyie
    - Hautfissuren
    - Hautulkus
    - Xerose
  - Stomatitis (Cluster)
    - Aphtosa Ulkus

- Cheilitis
- Kontaktstomatitis
- Mundulzeration
- Schleimhautentzündungen
- Nikotinstomatitis
- Erosion an der Mundschleimhaut
- Mundschmerzen
- Beschwerden im Oropharynx
- Schmerzen im Oropharynx
- Gaumenulkus
- Pyostomatitis vegetans
- Stomatitis
- Stomatitis hämorrhagisch
- Stomatitis nekrotisierend

▪ leberbezogene Laboruntersuchungen (Cluster)

- Alanin-Aminotransferase anomal
- Alanin-Aminotransferase erhöht
- Aspartat-Aminotransferase anomal
- Aspartat-Aminotransferase erhöht
- konjugiertes Bilirubin anomal
- konjugiertes Bilirubin erhöht
- Bilirubin im Blut anomal
- Bilirubin im Blut erhöht
- Leberenzyme anomal
- Leberenzyme erhöht
- Hyperbilirubinämie
- Hypertransaminasämie
- Leberfunktionstest anomal
- Transaminasen anomal
- Transaminasen erhöht

o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  ▪ Lungenembolie (PT)
  ▪ tiefe Beinvenenthrombose (PT)
  ▪ Atemnot oder –fehler (PT)
  ▪ Dyspnoe (mit Ausnahme einer Dyspnoe aufgrund einer interstitiellen Lungenerkankung [ILD]) (PT)

o Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 %

o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %

o Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 %

o Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %

Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte auf Basis der im Studienprotokoll definierten UE von besonderem Interesse, welche vorab auf Basis von medizinischer Expertise festgelegt wurden. (5) Zudem fand eine systematische Auswertung der Nebenwirkungen anhand der SOC und PT gemäß MedDRA statt, wobei in Abhängigkeit des Schweregrades unterschiedliche Inzidenzen als Voraussetzung für die Darstellung der jeweiligen SOC/ PTs

definiert wurden. Die zugrundeliegenden Inzidenzschwellenwerte wurden geringfügig höher als im Studienbericht gewählt, sodass sich dennoch zwischen den beiden Behandlungsarmen zum einen ein klares Muster abbilden ließ und dabei zum anderen die Übersichtlichkeit der Auswertungen gewährleistet blieb.

Datenerhebung

Der Erfassungszeitraum der unerwünschten Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum ab dem ersten Tag der Studienmedikationsgabe bis insgesamt 28 Tage nach Erhalt der letzten Gabe der Studienmedikation.

Datenanalyse

Primäranalyse

Die Analyse dieser Ereignisse erfolgt auf Basis der *Safety*-Population, welche alle randomisierten Patienten einschließt, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit bis zum Versterben (in Monaten, inklusive 95 %-KI) und das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI als Effektschätzer. Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.

Dargestellt werden zudem die Anzahl der Ereignisse und als Effektschätzer dieser absoluten Zahlen wird das relative Risiko, das *Odds Ratio* sowie die absolute Risikodifferenz berechnet. Die jeweils dazugehörige 95 %-KI und der dazugehörige zweiseitige p-Wert werden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt.

Relevanter Datenschnitt:

- 2. Datenschnitt vom 17.02.2017

Sensitivitätsanalyse

Eine progressionsbereinigte Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss einer Krankheitsprogression in Bezug auf das Auftreten der unerwünschten Ereignisse zu untersuchen. Hierzu wurden die nachfolgend aufgeführten *Preferred Terms* als Ereignis klassifiziert, die einer Krankheitsprogression zugeordnet werden können und demnach nicht in die Auswertung eingeflossen sind. Eine Darstellung der progressionsbereinigten unerwünschten Ereignisse findet gesondert in Anhang 4-G.

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)
  - Brustkorbschmerz
  - Progression der Erkrankung
  - Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs
- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)
  - Tumorschmerzen
  - Krebsschmerzen
  - Progression eines malignen Neoplasmas
  - Hirnhautmetastasen
  - Tumor-bedingtes Fieber
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)
  - Dyspnoe
  - Hämoptoe
  - Pleuraerguss

o pulmonale Raumforderung *Supportive Analyse:* • Darstellung der übergeordneten UEs auf Basis des 1. Datenschnittes vom 29.07.2016
Quelle: Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; NCI: *National Cancer Institute*; SOC: *System Organ Class*; TEAE: *Treatment-Emergent Adverse Event;* UE: Unerwünschtes Ereignis

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 4-57: 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**
ARCHER 1050	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung hatten sowohl die Patienten, die Nebenwirkungen berichtet haben, als auch die behandelnden Ärzte, welche die Nebenwirkungen festgestellt und dokumentiert haben, Kenntnis über die Therapiezuteilung der Patienten.

Dies kann insgesamt zu einer höheren Aufmerksamkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen und folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Interventions- als auch des Kontrollarms führen.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle randomisierten Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl der Patienten in der *Safety*-Population unterschied sich im Interventionsarm nicht von der ITT-Population. Im Vergleichsarm wurde lediglich 1 Patient nicht mit der Vergleichstherapie Gefitinib behandelt. Daher handelt es sich hierbei um eine angemessene Umsetzung des ITT-Prinzips.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu der Studie ARCHER 1050 beschreiben die Ergebnisse zu dem Endpunkt Nebenwirkungen transparent und übereinstimmend. Zudem wurden Ergebnisse bereits publiziert. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll war transparent. Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse erfolgte anhand einer vorgegebenen Systematik (MedDRA), die eine hinreichend objektive Beurteilung zulässt. Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Durch die fehlende Verblindung und der damit einhergehenden Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit sowohl der Behandler als auch der Patienten und der unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen den Gruppen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	66/227 (29,1)	n. e. [30,4; n. e.]	52/224 (23,2)	n. e. [31,4; n. e.]	1,203 [0,835; 1,735] p = 0,3206 1,320 [0,861; 2,023] 1,223 [0,896; 1,670] 0,052 [-0,028; 0,133] p = 0,2023
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
Safety-Population[c]	62/227 (27,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/224 (22,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,196 [0,823; 1,740] p = 0,3473 1,270 [0,822; 1,960] 1,193 [0,864; 1,647] 0,043 [-0,035; 0,122] p = 0,2807
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	146/227 (64,3)	5,6 [3,9; 9,2]	98/224 (43,8)	23,5 [13,5; 31,4]	1,891 [1,459; 2,450] p < 0,0001 2,262 [1,548; 3,305] 1,458 [1,219; 1,743] 0,200 [0,110; 0,291] p < 0,0001
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
Safety-Population[c]	143/227 (63,0)	5,6 [3,9; 9,2]	92/224 (41,1)	24,8 [13,8; n. e.]	1,981 [1,519; 2,582] p < 0,0001 2,400 [1,640; 3,511] 1,520 [1,261; 1,832] 0,214 [0,124; 0,304] p < 0,0001

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	41/227 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/224 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,310 [0,812; 2,114] p = 0,2661 1,475 [0,879; 2,476] 1,391 [0,893; 2,169] 0,050 [-0,016; 0,117] p = 0,1402
1. Datenschnitt zum 29.07.2016 (supportive Analyse)					
Safety-Population[c]	40/227 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/224 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,402 [0,859; 2,289] p = 0,1743 1,553 [0,915; 2,636] 1,459 [0,923; 2,304] 0,055 [-0,010; 0,120] p = 0,1009

Quelle: (67, 68)

Datenschnitt: 29.07.2016 (1. Datenschnitt); 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

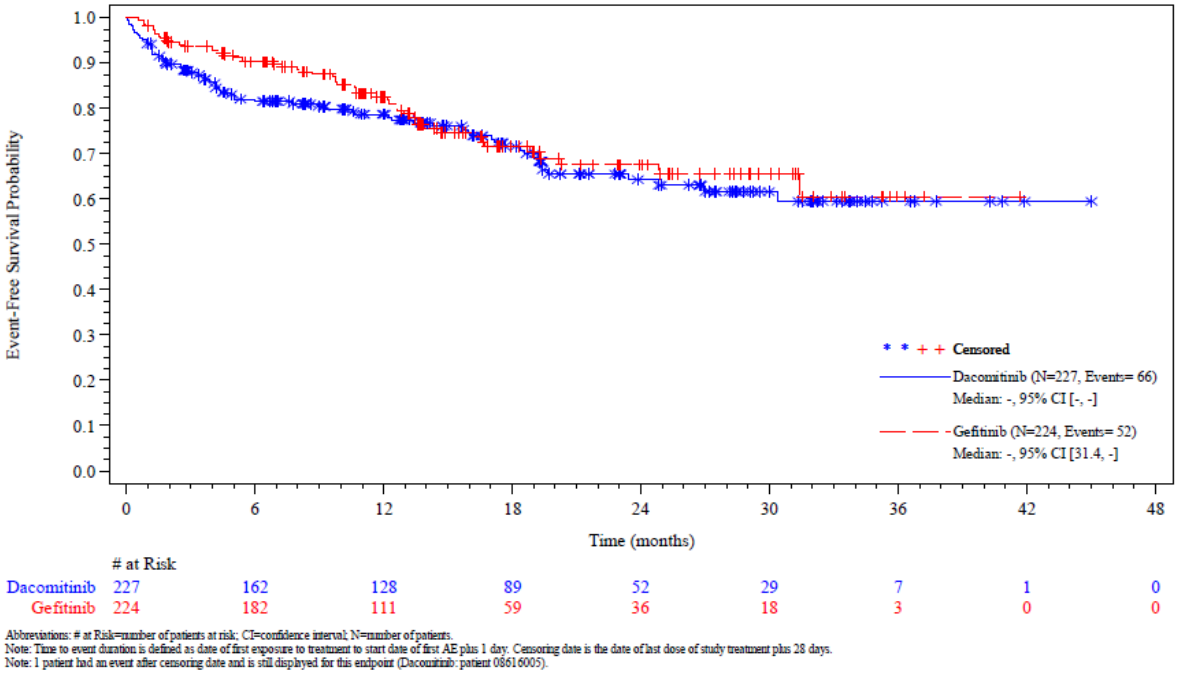
a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Das mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

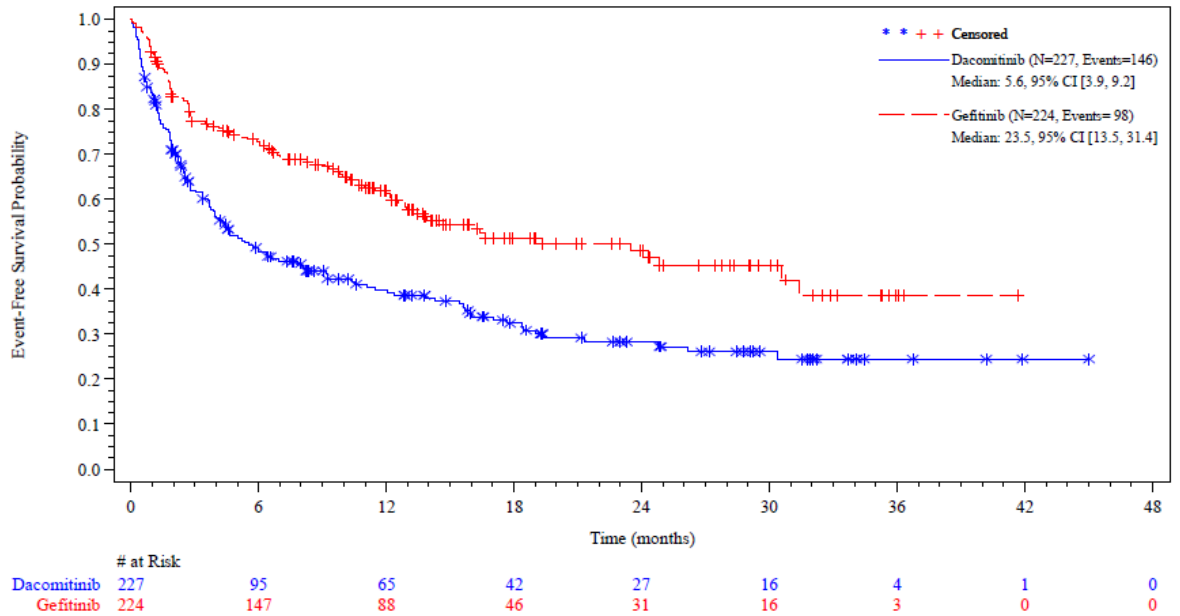
d: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; CTCAE; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the date of last dose of study treatment plus 28 days.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy.
Note: 6 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024,08616005,08619003, Gefitinib: patient 03904004,08102001,08620002).

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)

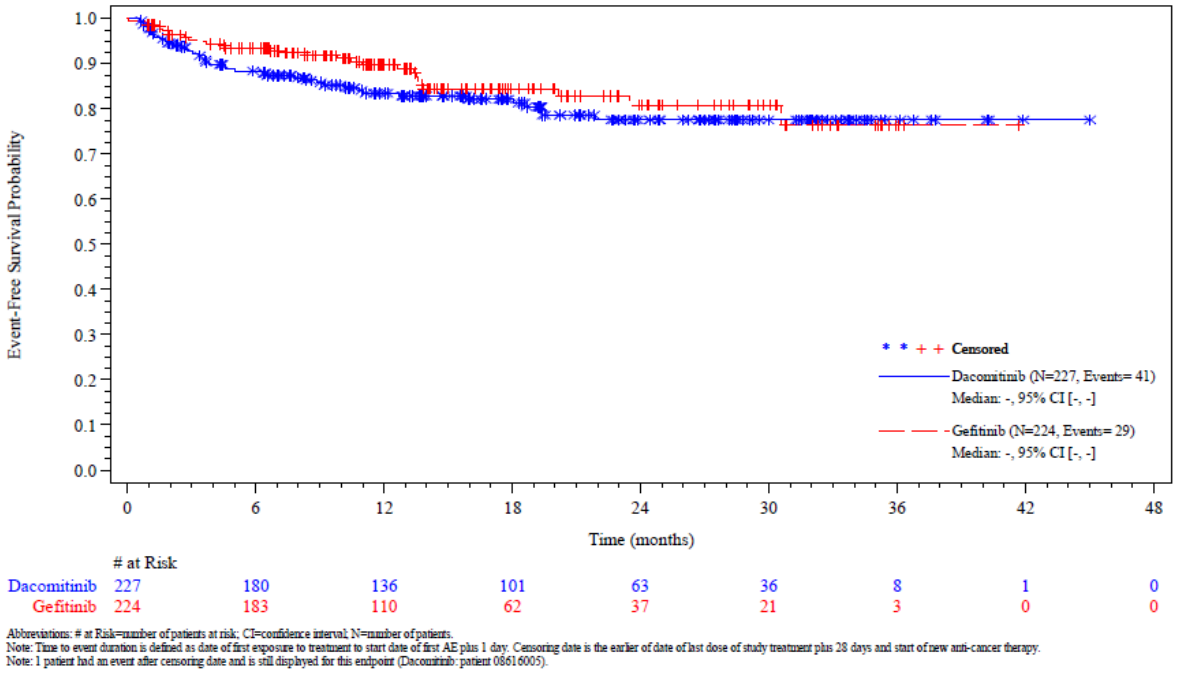


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)

Sowohl im Dacomitinib- (99,6 %) als auch im Gefitinib-Arm (98,2 %) wiesen fast alle Patienten, die eine Studienmedikation eingenommen haben, im relevanten 2. Datenschnitt ein unerwünschtes Ereignis jeglicher Ursache auf.

Während die Ereignisraten hinsichtlich des Auftretens an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im relevanten 2. Datenschnitt in etwa vergleichbar waren (Dacomitinib: 29,1 % vs. Gefitinib: 23,2 %), traten unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 unter Dacomitinib häufiger auf (Dacomitinib: 64,3 % vs. Gefitinib: 43,8 %). Der Unterschied in den Ereignisraten war für die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 statistisch signifikant zugunsten von Gefitinib (2. Datenschnitt: HR = 1,891 (95 %-KI [1,459; 2,450]), p < 0,0001).

Trotz eines signifikant höheren Auftretens an unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich eines Therapieabbruches aufgrund von UE (2. Datenschnitt: HR = 1,310 (95 %-KI [0,812; 2,114]), p = 0,2661).

Sowohl die Auswertungen der UEs im supportiven 1. Datenschnitt als auch die im Anhang 4-G dargestellten Ergebnisse der progressionsbereinigten Analysen unterscheiden sich nicht zu denen der Primäranalyse.

In der Abbildung 32 bis Abbildung 34 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen unerwünschten Ereignisse für die Primäranalyse dargestellt. In Anhang 4-G (Abbildung 127 bis Abbildung 132) finden sich die Kaplan-Meier-Kurven für die progressionsbereinigte und supportive Analyse.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Schleimhautentzündung (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	21/227 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/224 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,873 [1,263; 6,536] p = 0,0084 2,728 [1,126; 6,611] 2,277 [1,067; 4,861] 0,048 [0,006; 0,090] p = 0,0235
Diarrhö und assoziierte Nebenwirkungen (Cluster)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	198/227 (87,2)	0,3 [0,2; 0,4]	126/224 (56,3)	5,8 [2,2; 11,2]	3,096 [2,446; 3,920] p < 0,0001 5,688 [3,507; 9,227] 1,558 [1,375; 1,765] 0,313 [0,236; 0,390] p < 0,0001
Hautausschlag/ Dermatitis akneiformis (Cluster)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	176/227 (77,5)	0,7 [0,5; 1,0]	123/224 (54,9)	4,6 [1,9; 20,2]	2,130 [1,677; 2,707] p < 0,0001 3,167 [2,061; 4,865] 1,417 [1,241; 1,618] 0,229 [0,147; 0,310] p < 0,0001

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	173/227 (76,2)	1,6 [1,3; 1,9]	72/224 (32,1)	n. e. [30,4; n. e.]	4,373 [3,273; 5,844] p < 0,0001 8,155 [5,210; 12,765] 2,380 [1,950; 2,904] 0,442 [0,363; 0,522] p < 0,0001
Stomatitis (Cluster)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	158/227 (69,6)	0,4 [0,3; 0,6]	75/224 (33,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,464 [2,618; 4,582] p < 0,0001 5,070 [3,349; 7,674] 2,109 [1,726; 2,577] 0,369 [0,285; 0,453] p < 0,0001
Leberbezogene Laboruntersuchungen (Cluster)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	70/227 (30,8)	n. e. [26,7; n. e.]	97/224 (43,3)	21,2 [9,2; n. e.]	0,628 [0,460; 0,856] p = 0,0028 0,593 [0,397; 0,885] 0,736 [0,581; 0,932] -0,113 [-0,198; -0,027] p = 0,0103

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Quelle: (68)					
Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)					
a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon 19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.					
b: Das mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.					
c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)					
d: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.					
Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PT: *Preferred Term*					

Eine Darstellung der im Studienbericht prädefinierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgt lediglich ergänzend, da diese unerwünschten Ereignisse überwiegend mit besonderem Fokus auf die Intervention Dacomitinib definiert wurden und keine systematische Auswertung zwischen den beiden Behandlungsarmen erlauben. Unabhängig davon erfolgt eine Betrachtung von systematischen Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen im Rahmen der Auswertungen nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT), in welcher die UE von besonderem Interesse bei Erreichen des festgelegten Schwellenwertes ebenso erfasst und berücksichtigt werden. Folglich werden ausschließlich die Auswertungen der UE nach SOC und PT in die Zusatznutzenableitung einbezogen werden.

Während sich im 2. Datenschnitt hinsichtlich des PT Schleimhautentzündung ($p = 0{,}0084$) sowie den Cluster-Ereignissen Diarrhö und assoziierte Nebenwirkungen ($p < 0{,}0001$), Hautausschlag/ Dermatitis akneiformis ($p < 0{,}0001$), sonstige Hauttoxizitäten ($p < 0{,}0001$) und Stomatitis ($p < 0{,}0001$) ein signifikanter Nachteil für Dacomitinib zeigte, konnte für das Cluster-Ereignis leberbezogene Laboruntersuchungen ($p = 0{,}0028$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dacomitinib beobachtet werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in den Abbildung 143 bis Abbildung 148 in Anhang 4-G dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Lungenembolie (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	1/227 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/224 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	$3{,}10*10^{7}$ [0,000; n. e.] p = 0,3066 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,005 [-0,004; 0,013] p = 0,3044
Tiefe Beinvenenthrombose (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	1/227 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/224 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	$2{,}83*10^{7}$ [0,000; n. e.] p = 0,3286 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,005 [-0,004; 0,013] p = 0,3044
Atemnot oder –fehler (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	2/227 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/224 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	$3{,}14*10^{7}$ [0,000; n. e.] p = 0,1457 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,009 [-0,003; 0,021] p = 0,1519

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Dyspnoe (mit Ausnahme einer Dyspnoe aufgrund einer interstitiellen Lungenerkankung [ILD][e]) (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	1/227 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/224 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,243 [0,027; 2,180] p = 0,1705 0,259 [0,030; 2,253] 0,259 [0,030; 2,272] -0,013 [-0,032; 0,006] p = 0,1841

Quelle: (69)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon 19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Das mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

e: Von besonderem Interesse gemäß Empfehlung des Prüfarztes

Abküzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; ILD: Interstitielle Lungenerkankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. In Abbildung 153 bis Abbildung 156 in Anhang 4-G sind die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen Ereigniszeitanalysen abgebildet.

Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 %

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	36/227 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/224 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,404 [0,836; 2,358] p = 0,1958 1,573 [0,904; 2,739] 1,480 [0,915; 2,395] 0,052 [-0,011; 0,114] p = 0,1066
Augenerkrankungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	44/227 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/224 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,025 [1,210; 3,390] p = 0,0062 2,189 [1,267; 3,780] 1,969 [1,221; 3,174] 0,096 [0,031; 0,160] p = 0,0042
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Safety-Population[c]	212/227 (93,4)	0,2 [0,2; 0,2]	176/224 (78,6)	0,9 [0,5; 1,7]	2,699 [2,168; 3,359] p < 0,0001 4,100 [2,187; 7,687] 1,192 [1,105; 1,286] 0,151 [0,089; 0,213] p < 0,0001

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Diarrhö (PT)					
Safety-Population[c]	198/227 (87,2)	0,3 [0,2; 0,4]	125/224 (55,8)	5,8 [2,2; 11,2]	3,124 [2,466; 3,957] p < 0,0001 5,791 [3,570; 9,393] 1,570 [1,385; 1,780] 0,318 [0,240; 0,395] p < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Stomatitis (PT)					
Safety-Population[c]	99/227 (43,6)	n. e. [14,6; n. e.]	41/224 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,402 [2,353; 4,920] p < 0,0001 4,176 [2,625; 6,644] 2,440 [1,807; 3,295] 0,261 [0,183; 0,339] p < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Übelkeit (PT)					
Safety-Population[c]	45/227 (19,8)	n. e. [33,8; n. e.]	49/224 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,874 [0,581; 1,314] p = 0,5163 0,880 [0,558; 1,389] 0,904 [0,630; 1,298] -0,021 [-0,096; 0,054] p = 0,5857
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Safety-Population[c]	122/227 (53,7)	13,6 [8,9; 19,5]	105/224 (46,9)	15,2 [11,5; 26,1]	1,213 [0,930; 1,583] p = 0,1506 1,278 [0,880; 1,856] 1,128 [0,938; 1,357] 0,060 [-0,031; 0,152] p = 0,1955

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Brustkorbschmerz (PT)					
Safety-Population[c]	24/227 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	34/224 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,566 [0,334; 0,960] p = 0,0323 0,667 [0,376; 1,186] 0,716 [0,445; 1,154] -0,042 [-0,102; 0,018] p = 0,1673
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Safety-Population[c]	180/227 (79,3)	1,5 [1,2; 1,8]	116/224 (51,8)	10,0 [7,4; 14,5]	3,111 [2,421; 3,997] p < 0,0001 3,741 [2,445; 5,723] 1,534 [1,332; 1,767] 0,276 [0,193; 0,359] p < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Paronychie (PT)					
Safety-Population[c]	140/227 (61,7)	2,8 [2,0; 4,2]	45/224 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,878 [4,102; 8,421] p < 0,0001 7,940 [4,966; 12,697] 3,081 [2,347; 4,044] 0,418 [0,339; 0,497] p < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Konjunktivitis (PT)					
Safety-Population[c]	43/227 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/224 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,869 [2,439; 9,719] p < 0,0001 4,902 [2,396; 10,029] 4,177 [2,150; 8,116] 0,143 [0,085; 0,201] p < 0,0001

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Untersuchungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Untersuchungen (SOC)					
Safety-Population[c]	136/227 (59,9)	6,4 [4,6; 7,4]	142/224 (63,4)	4,6 [3,5; 8,3]	0,897 [0,706; 1,138] p = 0,3631 0,920 [0,603; 1,404] 0,975 [0,855; 1,111] -0,016 [-0,097; 0,065] p = 0,7007
Untersuchungen (SOC) – Gewichtsabnahme (PT)					
Safety-Population[c]	61/227 (26,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/224 (17,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,802 [1,198; 2,712] p = 0,0041 1,993 [1,243; 3,197] 1,651 [1,167; 2,335] 0,109 [0,035; 0,182] p = 0,0040
Untersuchungen (SOC) – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT)					
Safety-Population[c]	48/227 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	90/224 (40,2)	28,5 [13,0; n. e.]	0,421 [0,294; 0,602] p < 0,0001 0,398 [0,259; 0,611] 0,546 [0,409; 0,728] -0,180 [-0,261; -0,099] p < 0,0001
Untersuchungen (SOC) – Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht (PT)					
Safety-Population[c]	46/227 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	82/224 (36,6)	n. e. [21,2; n. e.]	0,441 [0,305; 0,638] p < 0,0001 0,439 [0,284; 0,680] 0,575 [0,426; 0,776] -0,153 [-0,233; -0,074] p = 0,0002

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
Safety-Population[c]	110/227 (48,5)	15,9 [9,2; 23,9]	81/224 (36,2)	25,8 [16,8; n. e.]	1,449 [1,086; 1,933] p = 0,0110 1,713 [1,169; 2,510] 1,356 [1,090; 1,687] 0,128 [0,038; 0,217] p = 0,0058
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – verminderter Appetit (PT)					
Safety-Population[c]	72/227 (31,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/224 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,285 [0,905; 1,824] p = 0,1586 1,423 [0,940; 2,154] 1,284 [0,956; 1,724] 0,071 [-0,012; 0,153] p = 0,0954
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
Safety-Population[c]	85/227 (37,4)	24,4 [16,2; n. e.]	88/224 (39,3)	16,8 [13,4; 23,5]	0,806 [0,595; 1,093] p = 0,1641 0,904 [0,613; 1,331] 0,942 [0,749; 1,184] -0,023 [-0,111; 0,065] p = 0,6096
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Rückenschmerzen (PT)					
Safety-Population[c]	18/227 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	37/224 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,410 [0,233; 0,723] p = 0,0015 0,435 [0,240; 0,788] 0,478 [0,280; 0,814] -0,087 [-0,147; -0,026] p = 0,0051

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	65/227 (28,6)	n. e. [33,1; n. e.]	56/224 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,140 [0,795; 1,633] p = 0,4754 1,204 [0,794; 1,824] 1,148 [0,842; 1,564] 0,037 [-0,045; 0,119] p = 0,3798
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	34/227 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	46/224 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,674 [0,431; 1,054] p = 0,0820 0,682 [0,419; 1,110] 0,727 [0,484; 1,093] -0,056 [-0,126; 0,015] p = 0,1223
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
Safety-Population[c]	124/227 (54,6)	10,2 [6,7; 15,9]	98/224 (43,8)	16,3 [11,1; n. e.]	1,330 [1,018; 1,737] p = 0,0352 1,549 [1,069; 2,246] 1,251 [1,033; 1,513] 0,109 [0,017; 0,201] p = 0,0208

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Husten					
Safety-Population[c]	47[e]/227 (20,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	44/224 (19,6)	n. e. [33,0; n. e.]	0,939 [0,620; 1,422] p = 0,7662 1,081 [0,679; 1,720] 1,063 [0,738; 1,533] 0,012 [-0,061; 0,086] p = 0,7422
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
Safety-Population[c]	208/227 (91,6)	0,4 [0,4; 0,5]	168/224 (75,0)	1,0 [0,8; 1,6]	2,267 [1,826; 2,814] p < 0,0001 3,828 [2,170; 6,753] 1,223 [1,124; 1,330] 0,167 [0,101; 0,234] p < 0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) – Dermatitis akneiformis (PT)					
Safety-Population[c]	111/227 (48,9)	8,0 [2,0; n. e.]	64/224 (28,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,500 [1,819; 3,436] p < 0,0001 3,341 [2,094; 5,331] 1,747 [1,404; 2,174] 0,211 [0,135; 0,288] p < 0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) – trockene Haut (PT)					
Safety-Population[c]	63/227 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/224 (17,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,740 [1,160; 2,610] p = 0,0066 2,148 [1,288; 3,583] 1,629 [1,171; 2,267] 0,106 [0,037; 0,175] p = 0,0029

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) – Alopezie (PT)					
Safety-Population[c]	53/227 (23,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/224 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,023 [1,279; 3,201] p = 0,0021 2,141 [1,297; 3,536] 1,872 [1,232; 2,844] 0,109 [0,039; 0,179] p = 0,0026
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) – Pruritus (PT)					
Safety-Population[c]	46/227 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/224 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,440 [0,916; 2,261] p = 0,1116 1,465 [0,893; 2,404] 1,366 [0,908; 2,055] 0,054 [-0,016; 0,123] p = 0,1273
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) – Ausschlag (PT)					
Safety-Population[c]	40/227 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/224 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,595 [0,963; 2,640] p = 0,0665 1,680 [0,928; 3,044] 1,438 [0,942; 2,196] 0,051 [-0,007; 0,109] p = 0,0866

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	

Quelle: (70-72)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon 19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Das mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

e: Im 1. Datenschnitt trat gemäß Studienbericht insgesamt im Dacomitinib-Arm ein Ereignis mehr (48 Ereignisse) auf, welches im zweiten Datenschnitt anders kodiert wurde und folglich nicht mehr Bestandteil der Analyse ist. (5)

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Bei insgesamt sechs von zwölf unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, bei denen in mindestens einem Arm die Inzidenzschwelle von 15 % überschritten wurde, zeigte sich im 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Systemorganklassen Augenerkrankungen (HR = 2,025 (95 %-KI [1,210; 3,390]), p = 0,0062), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (HR = 2,699 (95 %-KI [2,168; 3,359]), p < 0,0001), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR = 3,111 (95 %-KI [2,421; 3,997]), p < 0,0001), Stoffwechsel und Ernährungsstörung (HR = 1,449 (95 %-KI [1,086; 1,933]), p = 0,0110), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR = 1,330 (95 %-KI [1,018; 1,737]), p = 0,0352) und Erkrankungen der Haut- und Unterhautzellgewebe (HR = 2,267 (95 %-KI [1,826; 2,814]), p < 0,0001) ergaben einen statistisch signifikanten Nachteil für Dacomitinib.

Hinsichtlich der Auswertungen nach *Preferred Term* konnte bei zwölf von siebzehn Analysen ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Während sich bei vier PT ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dacomitinib zeigte, waren acht PT zuungunsten von Dacomitinib gerichtet. Dabei spiegelten die statistisch signifikanten Nachteile der PTs insbesondere die bereits in den SOC identifizierten nachteiligen Unterschiede wider. So trat insbesondere in der Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes eine Diarrhö (HR = 3,124 (95 %-KI [2,466; 3,957]), p < 0,0001) oder eine Stomatitis (HR = 3,402 (95 %-KI [2,353; 4,920]), p < 0,0001) bzw. in der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen eine Konjunktivitis (HR = 4,869 (95 %-KI [2,439; 9,719]), p < 0,0001) und Paronychie auf (HR = 5,878 (95 %-KI [4,102; 8,421]), p < 0,0001). Die statistisch signifikanten Nachteile von Dacomitinib bezüglich einer Alopezie (HR = 2,023 (95 %-KI [1,279; 3,201]), p = 0,0021), einer Dermatitis akneiformis (HR = 2,500 (95 %-KI [1,819; 3,436]), p < 0,0001) sowie einer trockenen Haut (HR = 1,740 (95 %-KI [1,160; 2,610]), p = 0,0066) können der Systemorganklasse der Erkrankungen der Haut- und Unterhautzellgewebe zugeordnet werden (siehe Tabelle 4-62). Darüber hinaus zeigte sich unter Dacomitinib noch eine höhere Inzidenz einer Gewichtsabnahme (HR = 1,802 (95 %-KI [1,198; 2,712]), p = 0,0041). Dagegen ergaben sich die statistisch signifikanten Vorteile von Dacomitinib insbesondere durch ein geringeres Auftreten an Schmerzen sowie einer niedrigeren Anzahl an Patienten mit einem erhöhten Leberwert. Unter einer Behandlung mit Dacomitinib traten absolut 4,6 % weniger Ereignisse eines Brustkorbschmerzes (HR = 0,566 (95 %-KI [0,334; 0,960]), p = 0,0323) bzw. 8,6 % weniger Ereignisse eines Rückenschmerzes auf (HR = 0,410 (95 %-KI [0,233; 0,723]), p = 0,0015). Zudem wiesen signifikant weniger Patienten unter Dacomitinib eine erhöhte Alanin-Aminotransferase (HR = 0,421 [0,294; 0,602]), p < 0,0001) bzw. eine erhöhte Aspartat-Aminotransferase (HR = 0,441 (95 %-KI [0,305; 0,638]), p < 0,0001) auf.

Für die übrigen PTs (Übelkeit, verminderter Appetit, Husten, Pruritus und Ausschlag), die ebenfalls die Inzidenschwelle von mindestens 15 % in einem der Behandlungsarme erreicht haben, lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe vor.

In Abbildung 163 bis Abbildung 179 in Anhang 4-G sind die Kaplan-Meier-Kurven für die relevanten Ereigniszeitanalysen mit statistisch signifikantem Unterschied abgebildet. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven können ebenfalls dem Anhang 4-G entnommen werden.

Betrachtet man sich in diesem Zusammenhang den in Tabelle 4-62 dargestellten Anteil der zugehörigen *Preferred Terms* zu der jeweiligen statistisch signifikanten Systemorganklasse, so lässt sich daraus schlussfolgern, dass die signifikant aufgetretenen PTs gleichermaßen einer der Haupttreiber für den statistisch signifikanten Unterschied in der zugehörigen SOC darstellen und folglich in den Auswertungen zu den PTs und SOC doppelt betrachtet werden. Um damit einhergehend eine Doppelzählung der Ereignisse zu vermeiden, wird nachfolgend lediglich die statistisch signifikante SOC und nicht alle zugehörigen PTs in die Zusatznutzenableitung einbezogen.

Unter Berücksichtigung des dargelegten Vorgehens bilden die SOC „Erkrankung des Gastrointestinaltraktes“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörung“ und „Erkrankungen der Haut- und Unterzellhautgewebe“ die aufgetretenen PTs hinreichend ab.

Tabelle 4-62: Übersicht über die aufgetretenen Systemorganklassen für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 15 % mit Differenzierung nach Inzidenz je *Preferred Term* für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Systemorganklasse ***Preferred Term***	**Dacomitinib** **n (%)**	**Gefitinib** **n (%)**
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)	**212 (93,4)**	**176 (78,6)**
Diarrhö (PT)	198 (87,2)	125 (55,8)
Stomatitis (PT)	99 (43,6)	41 (18,3)
Übelkeit (PT)	45 (19,8)	49 (21,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**180 (79,3)**	**116 (51,8)**
Paronychie (PT)	140 (61,7)	45 (20,1)
Konjunktivits (PT)	43 (18,9)	10 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC)	**110 (48,5)**	**81 (36,2)**
verminderter Appetit (PT)	72 (31,7)	56 (25,0)
Erkrankungen der Haut- und Unterzellhautgewebe (SOC)	**208 (91,6)**	**168 (75,0)**
Dermatitis akneiformis (PT)	111 (48,9)	64 (28,6)
trockene Haut (PT)	63 (27,8)	38 (17,0)
Alopezie (PT)	53 (23,3)	28 (12,5)
Juckreiz (PT)	46 (20,3)	33 (14,7)
Hautausschlag (PT)	40 (17,6)	25 (11,2)

Quelle: (62)
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse

In Tabelle 4-63 ist darüber hinaus die Inzidenz der aufgetretenen UEs bei den Patienten mit einer permanenten Dosisreduktion dargestellt. So zeigt sich insbesondere für die relevanten Ereignisse einer Diarrhö (89,7 % vs. 2,7 %), Stomatitis (50,0 % vs. 0,7 %), Paronychie (61,0 % vs. 14,4 %) oder Dermatitis akneiformis (54,1 % vs. 0,7 %) ein sehr starker Rückgang der Inzidenz nach Dosisadjustierung. Trat vor Dosisreduktion noch bei 89,7 % der Patienten mit permanenter Dosisreduktion eine Diarrhö auf, so war eine Diarrhö nach Dosisreduktion nur noch bei 2,7 % zu beobachten. Dies deutet daraufhin, dass das Auftreten der Nebenwirkungen mittels Dosisadjustierung handhabbar und kontrollierbar ist.

Tabelle 4-63: Inzidenz der statistisch signifikanten UEs vor und nach Dosisreduktion unter Dacomitinib für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Systemorganklasse *Preferred Term*	**Dacomitinib (N = 146)**	
	Vor Dosisreduktion n (%)	**Nach Dosisreduktion n (%)**
Augenerkrankung (SOC)	18 (12,3)	17 (11,6)
Diarrhö (PT)	131 (89,7)	4 (2,7)
Stomatitis (PT)	73 (50,0)	1 (0,7)
Konjunktivitis (PT)	21 (14,4)	10 (6,8)
Paronychie (PT)	89 (61,0)	21 (14,4)
Gewichtsabnahme (PT)	28 (19,2)	13 (8,9)
Alopezie (PT)	26 (17,8)	12 (8,2)
Dermatitis akneiformis (PT)	79 (54,1)	1 (0,7)
trockene Haut (PT)	38 (26,0)	10 (6,8)

Quelle: (62)

Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Safety-Population[c]	14/227 (6,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/224 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,258 [1,069; 9,931] p = 0,0280 3,372 [1,091; 10,423] 3,162 [1,103; 9,070] 0,042 [0,006; 0,077] p = 0,0236
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Diarrhö (PT)					
Safety-Population[c]	5/227 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/224 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	$2,88*10^7$ [0,000; n. e.] p = 0,0280 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,022 [0,003; 0,041] p = 0,0251
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Safety-Population[c]	11/227 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/224 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,667 [0,302; 1,474] p = 0,3137 0,725 [0,319; 1,647] 0,742 [0,347; 1,588] -0,016 [-0,058; 0,025] p = 0,4432

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Krankheitsprogression (PT)					
Safety-Population[c]	8/227 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/224 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,580 [0,236; 1,425] p = 0,2294 0,616 [0,245; 1,550] 0,632 [0,263; 1,518] -0,020 [-0,058; 0,018] p = 0,3026
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Safety-Population[c]	18/227 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/224 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,407 [1,258; 9,229] p = 0,0105 3,509 [1,294; 9,513] 3,404 [1,264; 9,168] 0,054 [0,014; 0,094] p = 0,0085
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Pneumonie (PT)					
Safety-Population[c]	5/227 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/224 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,470 [0,479; 12,750] p = 0,2641 2,553 [0,478; 13,629] 2,510 [0,474; 13,287] 0,013 [-0,009; 0,036] p = 0,2632
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	5/227 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/224 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,400 [0,331; 5,926] p = 0,6464 1,590 [0,380; 6,645] 1,574 [0,395; 6,273] 0,008 [-0,016; 0,033] p = 0,5184

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	3/227 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/224 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,325 [0,083; 1,273] p = 0,0901 0,410 [0,106; 1,581] 0,414 [0,109; 1,578] -0,019 [-0,046; 0,009] p = 0,1792
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
Safety-Population[c]	16/227 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/224 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,544 [0,699; 3,409] p = 0,2787 1,590 [0,704; 3,592] 1,548 [0,717; 3,339] 0,025 [-0,018; 0,068] p = 0,2619
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – Pleuraerguss (PT)					
Safety-Population[c]	5/227 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/224 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,044 [0,395; 10,579] p = 0,3840 2,290 [0,437; 12,009] 2,213 [0,458; 10,688] 0,012 [-0,011; 0,034] p = 0,3130

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Quelle: (73) Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt) a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon 19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. b: Das mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5) d: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel. Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*					

Innerhalb der Auswertungen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % konnten im 2. Datenschnitt insgesamt zehn Ereignisse identifiziert werden, die den Schwellenwert erreicht haben. Bei drei der neun schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dacomitinib. So ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) (HR = 3,258 (95 %-KI [1,069; 9,931]), p = 0,0280), von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) (HR = 3,407 (95 %-KI [1,258; 9,229]), p = 0,0105) sowie von einer Diarrhö (PT) (HR = $2,88*10^7$ (95 %-KI [0,000; n. e.]), p = 0,0280). Für die übrigen vier Systemorganklassen (Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) und zwei *Preferred Terms* (Krankheitsprogression, Pleuraerguss) konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

In Abbildung 219 bis Abbildung 222 in Anhang 4-G sind die Kaplan-Meier-Kurven für die relevanten Ereigniszeitanalysen mit statistisch signifikantem Unterschied abgebildet. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven können ebenfalls dem Anhang 4-G entnommen werden.

Betrachtet man sich in diesem Zusammenhang die in Tabelle 4-65 dargestellte Übersicht der signifikant aufgetretenen Systemorganklassen einschließlich der dazugehörigen PTs, so fällt auf, dass die signifikant auftretende Diarrhö die höchste Inzidenz innerhalb SOC Erkrankung des Gastrointestinaltraktes unter Dacomitinib aufweist. Auch der Unterschied in den Inzidenzen (2,2 % unter Dacomitinib vs. 0,0 % unter Gefitinib) lässt darauf schließen, dass

die Diarrhö ebenfalls den Haupttreiber für den statistisch signifikanten Unterschied in der SOC darstellt. Um damit einhergehend eine Doppelzählung zu vermeiden, wird nachfolgend lediglich die SOC Erkrankung des Gastrointestinaltraktes in die Zusatznutzenableitung einbezogen. In Bezug auf eine Pneumonie, welche die höchste Inzidenz in der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen aufzeigte, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Demnach ergab sich der siginifikante Unterschied in der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen durch den Zusammenschluss mehrerer Einzelereignisse mit geringer Inzidenz.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der Patienten nur einen Fall einer schwerwiegenden Diarrhö (3/5 Patienten) und jeweils ein Patient zwei bzw. vier Fälle einer schwerwiegenden Diarrhö aufwiesen. (62) Auch in dieser Systemorganklasse der Infektionen und parasitären Erkrankungen wies die Mehrheit der Patienten im Dacomitinib-Arm lediglich ein einziges schwerwiegendes Ereignis (11/18 Patienten), gefolgt von zwei (4/18 Patienten) bzw. drei (3/18 Patienten) Ereignissen auf. (62) Demzufolge ist ein Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Dacomitinib selten und zudem überwiegend nicht wiederkehrend.

Tabelle 4-65: Übersicht über die aufgetretenen Systemorganklassen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 2 % mit Differenzierung nach Inzidenz je *Preferred Term* für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Systemorganklasse ***Preferred Term***	**Dacomitinib** **n (%)**	**Gefitinib** **n (%)**
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)	**14 (6,2)**	**4 (1,8)**
Diarrhö (PT)	5 (2,2)	0 (0,0)
Abdominale Schmerzen (PT)	2 (0,9)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**18 (7,9)**	**5 (2,2)**
Pneumonie (PT)	5 (2,2)	2 (0,9)
Atemwegsinfektion (PT)	2 (0,9)	1 (0,4)
Harnwegsinfektion (PT)	2 (0,9)	0 (0,0)

Quelle: (62)
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse

Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 %

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Safety-Population[c]	37/227 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/224 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,574 [2,482; 12,518] p < 0,0001 5,880 [2,559; 13,511] 5,060 [2,321; 11,030] 0,130 [0,077; 0,183] p < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Diarrhö (PT)					
Safety-Population[c]	20/227 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/224 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,223 [2,388; 43,770] p = 0,0001 10,119 [2,372; 43,171] 9,956 [2,256; 43,932] 0,078 [0,039; 0,117] p = 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Safety-Population[c]	21/227 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/224 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,972 [0,521; 1,814] p = 0,9294 1,045 [0,538; 2,026] 1,039 [0,578; 1,867] 0,003 [-0,048; 0,055] p = 0,8981

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Krankheitsprogression (PT)					
Safety-Population[c]	8/227 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/224 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,561 [0,228; 1,380] p = 0,2019 0,616 [0,245; 1,550] 0,632 [0,263; 1,518] -0,020 [-0,058; 0,018] p = 0,3026
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Safety-Population[c]	49/227 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/224 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,182 [2,218; 7,886] p < 0,0001 4,833 [2,487; 9,390] 4,007 [2,183; 7,354] 0,161 [0,100; 0,222] p < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Paronychie (PT)					
Safety-Population[c]	17/227 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/224 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,818 [1,704; 19,868] p = 0,0014 6,980 [1,908; 25,530] 5,680 [1,731; 18,639] 0,062 [0,026; 0,099] p = 0,0010

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
Safety-Population[c]	21/227 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/224 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,393 [0,706; 2,747] p = 0,3365 1,486 [0,734; 3,012] 1,436 [0,752; 2,742] 0,028 [-0,021; 0,077] p = 0,2699
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Hypokaliämie (PT)					
Safety-Population[c]	12/227 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/224 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,845 [0,916; 8,839] p = 0,0585 3,072 [0,963; 9,795] 2,919 [0,951; 8,956] 0,034 [0,001; 0,068] p = 0,0492
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	18/227 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/224 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,514 [0,713; 3,216] p = 0,2775 1,623 [0,741; 3,553] 1,559 [0,758; 3,208] 0,028 [-0,017; 0,072] p = 0,2254

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
Safety-Population[c]	66/227 (29,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/224 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,465 [5,823; 35,935] p < 0,0001 18,793 [7,276; 48,543] 13,051 [5,334; 31,935] 0,267 [0,205; 0,329] p < 0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) – Dermatitis akneiformis (PT)					
Safety-Population[c]	31/227 (13,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/224 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	$3{,}23*10^{7}$ [0,000; n. e.] p < 0,0001 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,138 [0,093; 0,183] p < 0,0001
Untersuchungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Untersuchungen (SOC)					
Safety-Population[c]	19/227 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	37/224 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,444 [0,254; 0,774] p = 0,0033 0,472 [0,262; 0,849] 0,513 [0,301; 0,873] -0,079 [-0,140; -0,019] p = 0,0109
Untersuchungen (SOC) – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT)					
Safety-Population[c]	2/227 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/224 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,092 [0,021; 0,395] p < 0,0001 0,094 [0,022; 0,406] 0,098 [0,022; 0,430] -0,079 [-0,118; -0,040] p = 0,0001

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	

Quelle: (72, 73)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon 19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Das mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT konnte in vier der sieben identifizierten Systemorganklassen sowie in vier der sechs identifizierten *Preferred Terms* ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Während sich in den drei Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (HR = 5,574 (95 %-KI [2,482; 12,518]), p < 0,0001), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR = 4,182 (95 %-KI [2,218; 7,886]), p < 0,0001) und Erkankungen der Haut- und des Unterzellhautgewebes (HR = 14,465 (95 %-KI [5,823; 35,935]), p < 0,0001) jeweils ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dacomitinib zeigte, konnte in der Systemorganklasse Untersuchungen (HR = 0,444 (95 %-KI [0,254; 0,774]), p = 0,0033) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dacomitinib festgestellt werden.

Ein höheres Auftreten an *Preferred Terms* unter Dacomitinib konnte ebenso in den zugehörigen Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes – Diarrhö (HR = 10,223 (95 %-KI [2,388; 43,770]), p = 0,0001), Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Paronychie (HR = 5,818 (95 %-KI [1,704; 19,868]), p = 0,0014) und Erkankungen der Haut- und des Unterzellhautgewebes – Dermatitis akneiformis (HR = $3{,}23*10^7$ (95 %-KI [0,000; n. e.]), p < 0,0001) beobachtet werden. Diese einzelnen PTs zeigen sich zudem gemäß Tabelle 4-68 als einer der Treiber für den statistisch signifikanten Unterschied in der jeweiligen Systemorganklasse. Um eine Doppelzählung zu vermeiden, werden lediglich die SOC anstatt der jeweiligen PTs in die Zusatznutzenableitung einbezogen.

Zudem ergab sich hinsichtlich einer erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT) eine geringere Inzidenz unter Dacomitinib und gleichzeitig ein statistisch signifikanter Unterschied in der Ereigniszeitanalyse (HR = 0,092 (95 %-KI [0,021; 0,395]), p < 0,0001).

In Abbildung 239 bis Abbildung 247 in Anhang 4-G sind die Kaplan-Meier-Kurven für die relevanten Ereigniszeitanalysen mit statistisch signifikantem Unterschied abgebildet. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven können ebenfalls dem Anhang 4-G entnommen werden.

Tabelle 4-67: Übersicht über die aufgetretenen Systemorganklassen für die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % mit Differenzierung nach Inzidenz je *Preferred Term* für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Systemorganklasse ***Preferred Term***	**Dacomitinib** **n (%)**	**Gefitinib** **n (%)**
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)	**37 (16,3)**	**7 (3,1)**
Diarrhö (PT)	20 (8,8)	2 (0,9)
Stomatitis (PT)	8 (3,5)	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**49 (21,6)**	**12 (5,4)**
Paronychie (PT)	17 (7,5)	3 (1,3)
Pneumonie (PT)	5 (2,2)	4 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (SOC)	66 (29,1)	5 (2,2)
Dermatitis akneiformis (PT)	31 (13,7)	0 (0,0)
Juckreiz (PT)	10 (4,4)	0 (0,0)
Quelle: (62) Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse		

Berücksichtigt man, dass die beiden PTs Diarrhö und Dermatitis akneiformis unter Dacomitinib insgesamt 22,5 % betragen und bei Gefitinib lediglich eine Inzidenz von 0,9 % aufweisen, so deutet dies darauf hin, dass diese beiden Ereignisse ebenso Ursache für den Unterschied der übergeordneten unerwünschten Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 (64,3 % vs. 43,8 %) sind.

Hinsichtlich der zuungunsten von Dacomitinib auftretenden *Preferred Terms* zeigt sich jedoch – wie in Tabelle 4-68 bis Tabelle 4-70 dargestellt – überwiegend nur ein einmaliges Auftreten des Ereignisses bei den Patienten. So trat zum Beispiel nur bei zwei der zwanzig Patienten im Dacomitinib-Arm, die eine Diarrhö mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3 erlitten, eine Diarrhö zweimal bzw. viermal auf. Auch hinsichtlich einer Paronychie (88,2 %) oder

einer Dermatitis akneiformis wies der überwiegende Anteil der Patienten (77,6 %) nur ein Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 auf. Bei fünf Patienten ereignete sich zweimal und bei jeweils einem Patienten drei- bzw. viermal eine Dermatitis akneiformis mit CTCAE Grad ≥ 3. Dies spiegelt die sehr gute Kontrollierbarkeit der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse durch die in der Fachinformation vorgegebenen Dosismodifikationen wider, welche vor allem auch bei schwereren UEs sehr effektiv ist. Ein Vergleich der Inzidenzen vor und nach Dosisadjustierung hinsichtlich der aufgetretenen CTCAE Grad ≥ 3 Ereignisse ist in Tabelle 4-71 dargestellt.

Tabelle 4-68: Häufigkeit einer Diarrhö mit einem CTCAE Grad ≥ 3 im Interventions- bzw. Kontrollarm für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Häufigkeit des Ereignisses	**Dacomitinib n (%)**	**Gefitinib n (%)**
Diarrhö mit CTCAE Grad ≥ 3		
0	207 (91,2)	222 (99,1)
1	18 (7,9)	2 (0,9)
2	1 (0,4)	0 (0,0)
4	1 (0,4)	0 (0,0)
Quelle: (62) Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

Tabelle 4-69: Häufigkeit einer Paronychie mit einem CTCAE Grad ≥ 3 im Interventions- bzw. Kontrollarm für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Häufigkeit des Ereignisses	**Dacomitinib n (%)**	**Gefitinib n (%)**
Paronychie mit CTCAE Grad ≥ 3		
0	210 (92,5)	221 (98,7)
1	15 (6,6)	3 (1,3)
2	2 (0,9)	0 (0,0)
Quelle: (62) Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

Tabelle 4-70: Häufigkeit einer Dermatitis akneiformis mit einem CTCAE Grad ≥ 3 im Interventions- bzw. Kontrollarm für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Häufigkeit des Ereignisses	**Dacomitinib n (%)**	**Gefitinib n (%)**
Dermatitis akneiformis mit CTCAE Grad ≥ 3		
0	196 (86,3)	224 (100,0)
1	24 (10,6)	0 (0,0)
2	5 (2,2)	0 (0,0)
3	1 (0,4)	0 (0,0)
4	1 (0,4)	0 (0,0)

Quelle: (62)

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Tabelle 4-71: Inzidenz der statistisch signifikanten UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 vor und nach Dosisreduktion unter Dacomitinib für den 2. Datenschnitt – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Systemorganklasse ***Preferred Term***	**Dacomitinib (N = 146)**	
	Vor Dosisreduktion n (%)	**Nach Dosisreduktion n (%)**
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	26 (17,8)	8 (5,5)
Diarrhö (PT)	17 (11,6)	1 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	30 (20,5)	8 (5,5)
Paronychie (PT)	14 (9,6)	3 (2,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (SOC)	52 (35,6)	9 (6,2)
Dermatitis akneiformis (PT)	25 (17,1)	4 (2,7)

Quelle: (62)

Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; PT: *Preferred Term*; SOC: Systemorganklasse

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
Safety-Population[c]	8/227 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/224 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,320 [0,430; 4,054] p = 0,6260 1,531 [0,491; 4,773] 1,508 [0,508; 4,480] 0,012 [-0,019; 0,043] p = 0,4559
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Krankheitsprogression (PT)					
Safety-Population[c]	6/227 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/224 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,227 [0,627; 43,567] p = 0,0879 6,010 [0,698; 51,765] 5,834 [0,679; 50,146] 0,021 [-0,001; 0,044] p = 0,0679
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Safety-Population[c]	10/227 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/224 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,466 [1,210; 74,030] p = 0,0088 10,115 [1,277; 80,135] 9,991 [1,215; 82,163] 0,039 [0,011; 0,067] p = 0,0078

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Pneumonie (PT)					
Safety-Population[c]	5/227 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/224 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,914 [0,573; 42,115] p = 0,1074 5,093 [0,580; 44,698] 5,037 [0,564; 44,996] 0,017 [-0,003; 0,038] p = 0,1078
Untersuchungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	1/227 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/224 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,196 [0,023; 1,681] p = 0,0979 0,191 [0,021; 1,711] 0,204 [0,024; 1,732] -0,017 [-0,038; 0,003] p = 0,1052
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	5/227 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/224 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,487 [0,166; 1,430] p = 0,1812 0,491 [0,165; 1,460] 0,498 [0,170; 1,462] -0,022 [-0,055; 0,011] p = 0,1932
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	8/227 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/224 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	$8{,}12*10^{7}$ [0,000; n. e.] p = 0,0049 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,035 [0,011; 0,059] p = 0,0055

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Quelle: (72) Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt) a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon 19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. b: Das mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5) d: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel. Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*					

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, konnte bei zwei der sieben identifizierten Systemorganklassen oder *Preferred Terms* ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt werden. So führten mehr Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC; HR = 9,466 (95 %-KI [1,210; 74,030]), p = 0,0088) und Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes (SOC; HR = $8{,}12*10^{7}$ (95 %-KI [0,000; n. e.]), p = 0,0049) zu einem Therapieabbruch unter Dacomitinib.

Ungeachtet dessen zeigte sich insgesamt für die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Abbildung 268 und Abbildung 269 in Anhang 4-G sind die Kaplan-Meier-Kurven für die relevanten Ereigniszeitanalysen mit statistisch signifikantem Unterschied abgebildet. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven können ebenfalls dem Anhang 4-G entnommen werden.

Zusammenfassung der UE nach SOC und PT

Zusammenfassend erweist sich Dacomitinib hinsichtlich der Auswertungen der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bei den Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes und Augenerkrankungen als nachteilig. Statistische signifikante Unterschiede zuungunsten von Dacomitinib können dabei über verschiedene Schweregrade beobachtet werden und werden innerhalb der jeweiligen SOC insbesondere durch die *Preferred Terms* Diarrhö (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), Paronychie (Infektionen und parasitäre Erkrankungen) und Dermatitis akneiformis (Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes) verursacht. Allerdings konnte gleichzeitig bei diesen Ereignissen beobachtet werden, dass deren Inzidenz über alle Schweregrade nach Dosisadjustierung stark rückgängig war. In Bezug auf die SOC Augenerkrankungen ergab sich der statistisch signifikante Unterschied durch den Zusammenschluss mehrerer Einzelereignisse mit geringer Inzidenz und zeigte sich zudem nicht bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3.

Hinsichtlich der Systemorganklasse Untersuchungen zeigte sich insgesamt ein ausgeglichenes Bild zwischen Dacomitinib und Gefitinib. Da die zugrunde liegenden PTs innerhalb der SOC in ihrer medizinischen Genese sehr unterschiedlich sind, ist eine Betrachtung der einzelnen PTs sinnvoller als ein genereller Einbezug der SOC. Während unter Dacomitinib ein signifikanter Nachteil einer Gewichtsabnahme (PT) beobachtet werden konnte, ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede bei den PTs Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht und Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht zugunsten von Dacomitinib.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

Alle Morbiditäts-, gesundheitsbezogene Lebensqualitäts- und Sicherheitsendpunkte wurden anhand verschiedener Effektmodifikatoren beurteilt. Diese umfassten die folgenden Subgruppen

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- *ECOG Performance Status* (0 vs. 1)
- Rasse I (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch)
- Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. früherer oder gegenwärtiger Raucher)
- EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation)

Die Wahl der Trennpunkte zur Kategorisierung der quantitativen Merkmale wird im Detail in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert.

Im Folgenden werden zuerst je Endpunkt die Interaktions-p-Werte (Tabelle 4-73) tabellarisch ausgewiesen und die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bei Vorliegen eines Belegs ($p \leq 0,05$) im Detail dargestellt. Eine Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.2.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für alle im Dossier dargestellten patientenrelevante Endpunkte – RCT

4.3.1.3.2.1.1 Interaktionstests

Tabelle 4-73: Interaktionsterme zu Subgruppenanalysen der ARCHER 1050-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
Mortalität							
OS	p = 0,3153	p = 0,4258	p = 0,9073	p = 0,7267	p = 0,1188	p = 0,5829	p = 0,4174
Morbidität							
PFS[i]	p = 0,2583	p = 0,1673	p = 0,2433	**p = 0,0445**	p = 0,6447	p = 0,2051	p = 0,5601
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)							
Müdigkeit/Fatigue	p = 0,7358	p = 0,2122	p = 0,1071	**p = 0,0338**	p = 0,3656	p = 0,1920	p = 0,4903
Übelkeit/Erbrechen	p = 0,7320	p = 0,5366	p = 0,1686	p = 0,0565	p = 0,8931	p = 0,1383	p = 0,5319
Schmerzen	p = 0,8724	p = 0,9463	p = 0,8591	p = 0,4833	p = 0,4459	p = 0,1924	p = 0,1817
Dyspnoe	p = 0,7787	p = 0,8711	p = 0,4103	p = 0,8773	p = 0,3825	p = 0,6610	p = 0,6377
Schlaflosigkeit	p = 0,6655	p = 0,6972	p = 0,8565	p = 0,9704	p = 0,4169	p = 0,1780	p = 0,0694
Appetitlosigkeit	p = 0,5684	p = 0,8407	p = 0,9888	p = 0,9705	p = 0,0767	p = 0,3568	p = 0,1766
Obstipation	p = 0,5743	p = 0,3548	p = 0,8734	p = 0,9633	p = 0,3808	p = 0,4911	p = 0,0595
Diarrhö	p = 0,9198	p = 0,7942	p = 0,1531	p = 0,1004	p = 0,0996	p = 0,9167	p = 0,5509
Finanzielle Schwierigkeiten	p = 0,9398	p = 0,5648	p = 0,1059	p = 0,0507	p = 0,0667	p = 0,2967	**p = 0,0024**

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)							
Dyspnoe	p = 0,2132	p = 0,7775	p = 0,5786	p = 0,2812	p = 0,5466	p = 0,4713	p = 0,0811
Husten	p = 0,6683	p = 0,7311	p = 0,3571	p = 0,4560	p = 0,1454	p = 0,9982	p = 0,4210
Hämoptyse (Bluthusten)	p = 0,4278	p = 0,2917	p = 0,7118	p = 0,9162	p = 0,6195	p = 0,0778	p = 0,4391
Wunder Mund	p = 0,5088	p = 0,8802	p = 0,3675	p = 0,1894	p = 0,9670	p = 0,2941	p = 0,6809
Dysphagie	p = 0,3535	p = 0,4660	p = 0,5349	p = 0,4699	p = 0,4812	p = 0,7874	p = 0,2906
Periphere Neuropathie	p = 0,8350	p = 0,5275	p = 0,0659	**p = 0,0080**	p = 0,9575	p = 0,4242	p = 0,0635
Alopezie	p = 0,3665	**p = 0,0429**	p = 0,9417	p = 0,8791	p = 0,5216	p = 0,8803	p = 0,7860
Brustschmerzen	p = 0,5526	p = 0,6792	p = 0,4787	p = 0,4077	p = 0,8583	p = 0,2401	p = 0,2472
Schmerzen in Armen/Schultern	p = 0,1085	p = 0,2495	p = 0,8565	p = 0,5317	p = 0,6860	p = 0,3769	p = 0,5676
Sonstige Schmerzen	**p = 0,0320**	p = 0,6856	p = 0,5722	p = 0,6339	p = 0,7460	p = 0,2033	p = 0,7035
EQ-5D VAS							
Allgemeiner Gesundheitszustand	p = 0,7308	p = 0,5443	p = 0,9527	p = 0,8293	p = 0,2244	p = 0,4865	p = 0,6641

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 (Lebensqualitätsskala)							
Globaler Gesundheitsstatus	p = 0,2574	p = 0,7894	p = 0,4855	p = 0,5138	p = 0,9725	p = 0,1521	p = 0,9758
Körperliche Funktion	p = 0,4665	p = 0,1974	p = 0,3098	p = 0,6999	p = 0,3180	p = 0,5247	p = 0,6795
Rollenfunktion	p = 0,8597	p = 0,3480	p = 0,9586	p = 0,8088	p = 0,8504	p = 0,4033	p = 0,5083
Emotionale Funktion	p = 0,3106	p = 0,9386	p = 0,5353	p = 0,2739	p = 0,3107	p = 0,8742	p = 0,5056
Kognitive Funktion	p = 0,7942	p = 0,6431	p = 0,9421	p = 0,5923	p = 0,6185	p = 0,1356	p = 0,9336
Soziale Funktion	p = 0,2100	p = 0,6014	p = 0,2022	p = 0,5460	p = 0,3923	p = 0,2395	p = 0,3911

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
Nebenwirkungen							
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	p = 0,9342	p = 0,5183	p = 0,7424	p = 0,2658	p = 0,3021	p = 0,3239	p = 0,0510
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3	p = 0,5176	**p = 0,0405**	**p = 0,0426**	**p = 0,0154**	p = 0,4606	p = 0,1805	p = 0,2647
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	p = 0,1980	p = 0,5899	p = 0,5947	p = 0,1757	p = 0,7776	**p = 0,0255**	p = 0,4879
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse							
Schleimhaut-entzündung	p = 0,2967	p = 0,1603	p = 0,8749	p = 0,1132	p = 0,5401	p = 0,1227	p = 0,1589
Diarrhö und assoziierte Nebenwirkungen (Cluster)	p = 0,1442	p = 0,2748	p = 0,1720	p = 0,1504	p = 0,0795	p = 0,7644	p = 0,3276
Hautausschlag/ Dermatitis akneiform (Cluster)	**p = 0,0147**	p = 0,2191	p = 0,4965	p = 0,7532	p = 0,4513	p = 0,0743	p = 0,7100
Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)	**p = 0,0169**	p = 0,7728	p = 0,1430	p = 0,6928	p = 0,7302	p = 0,5358	p = 0,3280
Stomatitis (Cluster)	p = 0,2810	p = 0,8308	p = 0,4161	p = 0,7095	p = 0,5319	p = 0,7470	p = 0,5364

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
Leberbezogene Laboruntersuchungen (Cluster)	p = 0,0960	p = 0,8565	p = 0,1623	p = 0,6145	p = 0,2287	p = 0,8421	p = 0,8027
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse							
Lungenembolie	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Tiefe Beinvenenthrombose	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Atemnot oder –fehler	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Dyspnoe (mit Ausnahme einer Dyspnoe aufgrund einer interstitiellen Lungenerkrankung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 %							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	p = 0,7178	p = 0,3469	p = 0,5426	p = 0,9723	p = 0,4579	p = 0,7139	p = 0,5034
Augenerkrankung (SOC)	p = 0,1878	p = 0,9929	p = 0,6269	p = 0,5219	p = 0,5323	p = 0,9803	p = 0,8096
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	p = 0,2642	p = 0,2932	p = 0,0585	**p = 0,0353**	**p = 0,0154**	p = 0,9385	p = 0,9358

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**p = 0,0414**	p = 0,0522	**p = 0,0203**	**p = 0,0023**	**p = 0,0027**	p = 0,1157	p = 0,2866
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	p = 0,5379	p = 0,1214	p = 0,2200	p = 0,2884	p = 0,5220	p = 0,5229	p = 0,9711
Untersuchungen (SOC)	p = 0,1660	p = 0,6346	p = 0,2130	p = 0,7882	p = 0,9372	p = 0,9170	p = 0,9592
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen (SOC)	p = 0,3752	p = 0,6428	p = 0,8445	p = 0,3867	p = 0,5678	p = 0,6662	p = 0,8752
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	p = 0,5520	p = 0,0795	p = 0,7663	p = 0,6983	p = 0,5265	**p = 0,0054**	p = 0,2565
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	p = 0,2820	p = 0,1415	p = 0,0674	p = 0,4526	p = 0,4676	**p = 0,0019**	p = 0,2061
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	p = 0,7846	p = 0,3872	p = 0,4638	p = 0,1177	p = 0,5054	p = 0,4109	p = 0,0760

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	p = 0,5841	**p = 0,0361**	p = 0,6517	p = 0,7035	p = 0,5554	**p = 0,0022**	p = 0,3991
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes (SOC)	**p = 0,0394**	p = 0,7086	p = 0,3298	p = 0,8293	p = 0,8715	p = 0,5099	p = 0,6370
Diarrhö (PT)	p = 0,1281	p = 0,2502	p = 0,1742	p = 0,1410	p = 0,0892	p = 0,8100	p = 0,3601
Übelkeit (PT)	p = 0,2711	p = 0,4782	p = 0,2594	p = 0,1480	p = 0,0720	p = 0,0571	p = 0,9554
Stomatitis (PT)	p = 0,6455	p = 0,6450	p = 0,5467	p = 0,8239	p = 0,2401	p = 0,9966	p = 0,6492
Brustkorbschmerz (PT)	p = 0,9580	p = 0,7607	p = 0,9816	p = 0,6194	p = 0,9550	p = 0,7498	p = 0,1129
Konjunktivitis (PT)	p = 0,7934	p = 0,5157	p = 0,9826	p = 0,8194	p = 0,3440	p = 0,3396	p = 0,9873
Paronychie (PT)	**p = 0,0352**	p = 0,2893	p = 0,7730	p = 0,5269	p = 0,9050	p = 0,9229	p = 0,5004
Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT)	**p = 0,0105**	p = 0,6204	p = 0,2908	p = 0,8030	p = 0,4692	p = 0,3569	p = 0,9334
Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht (PT)	p = 0,1139	p = 0,7218	p = 0,6131	p = 0,5451	p = 0,2072	p = 0,8106	p = 0,8558
Gewichtsabnahme (PT)	p = 0,1697	p = 0,5193	p = 0,7294	p = 0,2734	p = 0,3303	p = 0,1550	p = 0,9012
Vermindeter Appetit (PT)	p = 0,7136	p = 0,8514	p = 0,7404	p = 0,9055	p = 0,7074	p = 0,3883	p = 0,2669

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
Rückenschmerzen (PT)	p = 0,8715	p = 0,1113	p = 0,8112	p = 0,6314	p = 0,3036	p = 0,0570	p = 0,1568
Husten (PT)	p = 0,2193	p = 0,2235	p = 0,0876	p = 0,6836	p = 0,6903	p = 0,3886	p = 0,7731
Alopezie (PT)	p = 0,8914	p = 0,4998	p = 0,7546	p = 0,8665	p = 0,9982	p = 0,8964	p = 0,6485
Dermatitis acneiformis (PT)	p = 0,2148	p = 0,8528	p = 0,3598	p = 0,8507	p = 0,8969	p = 0,9072	p = 0,4682
Trockene Haut (PT)	p = 0,1832	p = 0,7567	p = 0,0820	**p = 0,0427**	p = 0,7094	p = 0,2278	p = 0,6821
Pruritus (PT)	p = 0,1045	p = 0,8033	p = 0,2158	p = 0,2823	p = 0,2931	p = 0,1855	p = 0,8989
Ausschlag (PT)	p = 0,1296	p = 0,2719	p = 0,6754	p = 0,3317	p = 0,0961	p = 0,8211	p = 0,3450
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %							
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts (SOC)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	p = 0,5004	n. a.	n. a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	n. a.	**p = 0,0296**	n. a.	n. a.	p = 0,9217	**p = 0,0107**	n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	n. a.	p = 0,8810	n. a.	n. a.	p = 0,9892	p = 0,5114	p = 0,1208
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen (SOC)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	p = 0,8378	n. a.	n. a.	p = 0,7289	p = 0,4998	n. a.	**p = 0,0486**
Diarrhö (PT)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Krankheits-progression (PT)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	p = 0,6919	**p = 0,0056**	n. a.
Pneumonie (PT)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Pleuraerguss (PT)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 %							
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts (SOC)	p = 0,5509	p = 0,5687	p = 0,8126	p = 0,4430	p = 0,9565	p = 0,7941	p = 0,1904
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	p = 0,2689	p = 0,0529	p = 0,9962	p = 0,4557	p = 0,4850	**p = 0,0218**	p = 0,7729

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	p = 0,3342	p = 0,9472	p = 0,7112	p = 0,3379	p = 0,2534	p = 0,2814	p = 0,1512
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen (SOC)	p = 0,7499	p = 0,1483	p = 0,7757	p = 0,7991	p = 0,1411	p = 0,0810	p = 0,1206
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	p = 0,6748	p = 0,1633	n. a.	p = 0,6826	p = 0,9468	**p = 0,0348**	p = 0,6424
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes (SOC)	p = 0,1676	p = 0,1428	p = 0,3008	p = 0,6253	p = 0,5552	p = 0,1892	p = 0,8396
Untersuchungen (SOC)	p = 0,1547	**p = 0,0481**	**p = 0,0469**	**p = 0,0089**	p = 0,3808	**p = 0,0419**	p = 0,2821
Krankheits-progression (PT)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	p = 0,6865	**p = 0,0055**	n. a.
Diarrhö (PT)	p = 0,9913	p = 0,9914	n. a.	p = 0,9886	p = 0,9909	p = 0,9417	p = 0,9911

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Rasse I[d]**	**Rasse II[e]**	**ECOG *Performance Status*[f]**	**Raucherstatus[g]**	**EGFR-Mutationsstatus[h]**
Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT)	p = 0,9899	p = 0,9900	p = 0,6461	p = 0,0957	p = 0,9552	p = 0,9898	p = 0,9910
Hypokaliämie (PT)	n. a.	p = 0,1609	n. a.	n. a.	n. a.	p = 0,1118	n. a.
Dermatitis akneiformis (PT)	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9998	p = 0,9998	p = 0,9999	p = 0,9996
Paronychie (PT)	p = 0,9875	p = 0,9169	n. a.	p = 0,9924	p = 0,4024	p = 0,7230	p = 0,7250
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Untersuchungen (SOC)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Studie ARCHER 1050 Endpunkte	Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]						
	Alter[b]	Geschlecht[c]	Rasse I[d]	Rasse II[e]	ECOG *Performance Status*[f]	Raucherstatus[g]	EGFR-Mutationsstatus[h]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes (SOC)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Krankheits-progression (PT)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Pneumonie (PT)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Quelle: (68-73, 65, 58, 59, 63, 74, 54)

Datenschnitt: 29.07.2016 (1. Datenschnitt); 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Der Interaktionstest (p-Wert) basiert auf dem zweiseitigen Type 3 Wald-Test auf Basis des *Cox Proportional Hazard*-Modell

b: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre

c: Männlich vs. weiblich

d: japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch

e: asiatisch vs. nicht-asiatisch

f: 0 vs. 1

g: Nichtraucher (niemals) vs. früherer oder gegenwärtiger Raucher

h: Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation

i: Hinweis: Mit Ausnahme des PFS (1. Datenschnitt) basieren alle Ergebnisse auf dem 2. Datenschnitt

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* ECOG: ECOG *Performance Status*: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; EGFR: Epidermal-Growth-Faktor-Rezeptor; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life-5 Dimensions*-Fragebogens; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. a.:nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Methodenpapier 5.0 nicht betrachtet); n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); NSCLC: nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen „Morbidität“

4.3.1.3.2.1.2.1 Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (PFS)" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Progressionsfreies Überleben (PFS) – 1. Datenschnitt zum 29.07.2016					
Asiatisch	97/170 (57,1)	16,5 [12,9; 18,4]	140/176 (79,5)	9,3 [9,2; 11,0]	0,509 [0,391; 0,662] p <0,0001
Nicht-asiatisch	39/57 (68,4)	9,3 [5,6; 12,8]	39/49 (79,6)	9,2 [7,4; 11,1]	0,889 [0,568; 1,391] p = 0,6049
Interaktions-p-Wert[d]					**p = 0,0445**

Quelle: (74)

Datenschnitt: 29.07.2016 (1. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Das mediane PFS wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert worden sind, auch wenn diese keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; PFS: Progressionsfreies Überleben

4.3.1.3.2.1.2.2 Endpunkt "Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Müdigkeit/Fatigue" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Müdigkeit/Fatigue (MID ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Müdigkeit/ Fatigue (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Asiatisch	111/169 (65,7)	2,9 [1,9; 4,7]	107/175 (61,1)	6,9 [2,9; 12,1]	1,095 [0,839; 1,429] p = 0,4861
Nicht-asiatisch	30/57 (52,6)	4,8 [1,9; 20,8]	38/47 (80,9)	1,9 [1,1; 4,7]	0,578 [0,356; 0,938] p = 0,0202
Interaktions-p-Wert[d]					**p = 0,0338**

Quelle: (60, 58)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

4.3.1.3.2.1.2.3 Endpunkt "Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Finanzielle Schwierigkeiten" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21) für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Exon-19-Deletion	57/134 (42,5)	n. e. [10,4.; n. e.]	42/130 (32,3)	n. e. [24,5; n. e.]	1,418 [0,951; 2,115] p = 0,0800
L858R-Mutation in Exon 21	28/92 (30,4)	n. e. [18,7.; n. e.]	44/92 (47,8)	14,1 [8,4; 19,8]	0,549 [0,341; 0,884] p = 0,0115
Interaktions-p-Wert[d]					**p = 0,0024**

Quelle: (61, 59)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer;* HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

4.3.1.3.2.1.2.4 Endpunkt "Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Periphere Neuropathie" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Periphere Neuropathie (MID ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Periphere Neuropathie (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Asiatisch	135/169 (79,9)	1,9 [1,9; 2,0]	89/175 (50,9)	10,4 [6,6; 21,5]	2,278 [1,737; 2,987] p < 0,0001
Nicht-asiatisch	25/57 (43,9)	10,3 [4,0; n. e.]	23/47 (48,9)	9,4 [2,9; n. e.]	0,986 [0,559; 1,739] p = 0,9608
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0080**

Quelle: (64, 63)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

Abkürzungen: EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

4.3.1.3.2.1.2.5 Endpunkt "Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Alopezie" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Alopezie (MID ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Alopezie (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Männlich	36/81 (44,4)	19,6 [3,8; n. e.]	44/99 (44,4)	14,0 [5,6; n. e.]	1,028 [0,661; 1,598] p = 0,9004
Weiblich	114/145 (78,6)	3,7 [2,9; 3,8]	70/123 (56,9)	5,8 [4,7; 10,3]	1,834 [1,357; 2,479] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert[d]					**p = 0,0429**

Quelle: (64, 63)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

Abkürzungen: EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

4.3.1.3.2.1.2.6 Endpunkt "Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Sonstige Schmerzen" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Sonstige Schmerzen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
< 65 Jahre	75/133 (56,4)	6,6 [2,9; 24,3]	67/140 (47,9)	13,1 [9,4; 19,8]	1,199 [0,861; 1,669] p = 0,2677
≥ 65 Jahre	58/93 (62,4)	3,3 [1,9; 5,4]	30/82 (36,6)	30,0 [15,0; n. e.]	2,292 [1,471; 3,570] p = 0,0001
Interaktions-p-Wert[d]					**p = 0,0320**

Quelle: (64, 63)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die PRO-Population umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung nach Einnahme der ersten Studienmedikation vorliegt. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

Abkürzungen: EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenanalysen „Nebenwirkungen“

4.3.1.3.2.1.3.1 Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Männlich	45/81 (55,6)	13,8 [4,1; 19,0]	47/100 (47,0)	13,9 [9,6; n. e.]	1,283 [0,852; 1,933] p = 0,2315 1,410 [0,783; 2,539] 1,182 [0,889; 1,572] 0,086 [-0,060; 0,231] p = 0,2523
Weiblich	101/146 (69,2)	4,6 [3,1; 6,9]	51/124 (41,1)	24,1 [13,5; n. e.]	2,271 [1,620; 3,186] p < 0,0001 3,213 [1,946; 5,304] 1,682 [1,327; 2,131] 0,280 [0,166; 0,395] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert[d]					**p = 0,0405**

Quelle: (68)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* UE: Unerwünschte Ereignisse; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse I (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Japanisch	19/40 (47,5)	13,8 [2,2; n. e.]	20/41 (48,8)	13,0 [2,8; n. e.]	1,069 [0,570; 2,004] p = 0,8353 0,950 [0,397; 2,272] 0,974 [0,619; 1,531] -0,013 [-0,230; 0,205] p = 0,9082
Festland-chinesisch	72/114 (63,2)	9,2 [4,6; 15,4]	48/117 (41,0)	30,6 [13,8; n. e.]	1,789 [1,241; 2,579] p = 0,0015 2,464 [1,451; 4,185] 1,539 [1,189; 1,994] 0,221 [0,096; 0,347] p = 0,0008
Sonstig ostasiatisch	9/16 (56,3)	7,0 [2,2; n. e.]	8/18 (44,4)	24,8 [3,6; n. e.]	1,377 [0,531; 3,571] p = 0,5090 1,607 [0,414; 6,240] 1,266 [0,645; 2,482] 0,118 [-0,216; 0,452] p = 0,4920
Nicht-ostasiatisch	46/57 (80,7)	2,5 [1,2; 4,1]	22/48 (45,8)	13,9 [10,0; n. e.]	3,104 [1,849; 5,212] p < 0,0001 4,942 [2,073; 11,784] 1,761 [1,262; 2,456] 0,349 [0,174; 0,523] p = 0,0002
Interaktions-p-Wert[d]					**p = 0,0426**

Quelle: (68)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* UE: Unerwünschte Ereignisse; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Asiatisch	100/170 (58,8)	9,2 [5,3; 15,4]	76/176 (43,2)	24,1 [13,5; n. e.]	1,538 [1,141; 2,074] p = 0,0043 1,880 [1,227; 2,881] 1,362 [1,103; 1,682] 0,156 [0,052; 0,260] p = 0,0036
Nicht-asiatisch	46/57 (80,7)	2,5 [1,2; 4,1]	22/48 (45,8)	13,9 [10,0; n. e.]	3,104 [1,849; 5,212] p < 0,0001 4,942 [2,073; 11,784] 1,761 [1,262; 2,456] 0,349 [0,174; 0,523] p = 0,0002
Interaktions-p-Wert[d]					**p = 0,0154**

Quelle: (67, 68)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* UE: Unerwünschte Ereignisse; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

4.3.1.3.2.1.3.2 Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE, die zum Therapieabbruch führten					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Nichtraucher (niemals)	23/147 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/143 (16,1)	n. e. [30,6; n. e.]	0,858 [0,480; 1,534] p = 0,6044 0,968 [0,515; 1,817] 0,973 [0,573; 1,653] -0,004 [-0,088; 0,080] p = 0,9188
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	18/80 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/81 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,099 [1,229; 7,818] p = 0,0115 3,629 [1,358; 9,701] 3,038 [1,272; 7,256] 0,151 [0,043; 0,259] p = 0,0072
Interaktions-p-Wert[d]					**p = 0,0255**

Quelle: (68)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

4.3.1.3.2.1.3.3 Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautausschlag/Dermatitis akneiform (Cluster)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautausschlag/Dermatitis akneiform (Cluster)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
< 65 Jahre	105/133 (78,9)	0,5 [0,4; 1,0]	69/140 (49,3)	14,8 [3,8; n. e.]	2,436 [1,792; 3,312] p < 0,0001 3,859 [2,266; 6,572] 1,602 [1,325; 1,936] 0,297 [0,189; 0,405] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	71/94 (75,5)	0,8 [0,5; 1,8]	54/84 (64,3)	1,1 [0,7; 6,1]	1,391 [0,975; 1,986] p = 0,0645 1,715 [0,897; 3,280] 1,175 [0,965; 1,430] 0,112 [-0,022; 0,247] p = 0,1014
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0147**

Quelle: (68)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
< 65 Jahre	103/133 (77,4)	1,5 [1,1; 1,7]	37/140 (26,4)	n. e. [30,4; n. e.]	5,188 [3,541; 7,601] p < 0,0001 9,558 [5,495; 16,625] 2,930 [2,190; 3,921] 0,510 [0,408; 0,612] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	70/94 (74,5)	1,8 [1,2; 2,5]	35/84 (41,7)	n. e. [7,9; n. e.]	2,691 [1,779; 4,071] p < 0,0001 4,083 [2,164; 7,705] 1,787 [1,352; 2,363] 0,328 [0,191; 0,465] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0169**

Quelle: (68)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

4.3.1.3.2.1.3.4 Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

4.3.1.3.2.1.3.5 Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PR) mit einer Inzidenz von ≥ 15 %" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Asiatisch	164/170 (96,5)	0,2 [0,2; 0,2]	139/176 (79,0)	0,7 [0,4; 1,5]	2,814 [2,211; 3,581] p < 0,0001 7,276 [2,983; 17,748] 1,221 [1,126; 1,325] 0,175 [0,109; 0,241] p < 0,0001
Nicht-asiatisch	48/57 (84,2)	0,3 [0,3; 0,7]	37/48 (77,1)	2,2 [0,6; 6,8]	1,885 [1,207; 2,942] p = 0,0038 1,586 [0,595; 4,224] 1,092 [0,903; 1,322] 0,071 [-0,081; 0,223] p = 0,3542
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0353**

Quelle: (70)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach ECOG PS (ECOG PS 0 vs. ECOG-PS 1) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
ECOG PS 0	73/75 (97,3)	0,2 [0,2; 0,2]	43/61 (70,5)	2,7 [0,7; 6,1]	4,068 [2,661; 6,220] p < 0,0001 15,279 [3,380; 69,073] 1,381 [1,169; 1,631] 0,268 [0,148; 0,389] p < 0,0001
ECOG PS 1	139/152 (91,4)	0,2 [0,2; 0,2]	133/163 (81,6)	0,6 [0,4; 1,5]	2,066 [1,616; 2,642] p < 0,0001 2,412 [1,206; 4,822] 1,121 [1,027; 1,223] 0,099 [0,024; 0,173] p = 0,0109
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0154**

Quelle: (70)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-88: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
< 65 Jahre	63/133 (47,4)	20,9 [12,6; n. e.]	64/140 (45,7)	15,2 [11,1; n. e.]	0,910 [0,641; 1,292] p = 0,5974 1,069 [0,664; 1,720] 1,036 [0,804; 1,336] 0,017 [-0,102; 0,135] p = 0,7842
≥ 65 Jahre	59/94 (62,8)	6,6 [1,7; 12,7]	41/84 (48,8)	12,2 [7,1; 30,8]	1,583 [1,061; 2,361] p = 0,0228 1,768 [0,972; 3,216] 1,286 [0,983; 1,682] 0,140 [-0,005; 0,284] p = 0,0610
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0414**

Quelle: (70)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse I (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Japanisch	18/40 (45,0)	22,9 [6,6; n. e.]	16/41 (39,0)	30,8 [6,5; n. e.]	1,058 [0,538; 2,079] p = 0,8695 1,278 [0,528; 3,095] 1,153 [0,690; 1,927] 0,060 [-0,155; 0,274] p = 0,5859
Festland-chinesisch	53/114 (46,5)	19,5 [12,7; 24,6]	56/117 (47,9)	14,4 [10,8; 26,1]	0,837 [0,574; 1,220] p = 0,3535 0,946 [0,565; 1,587] 0,971 [0,739; 1,276] -0,014 [-0,142; 0,115] p = 0,8346
Sonstig ostasiatisch	7/16 (43,8)	20,9 [5,9; n. e.]	6/18 (33,3)	n. e. [2,8; n. e.]	1,131 [0,379; 3,376] p = 0,8250 1,556 [0,387; 6,254] 1,312 [0,557; 3,094] 0,104 [-0,222; 0,431] p = 0,5327
Nicht-ostasiatisch	44/57 (77,2)	1,0 [0,5; 1,8]	27/48 (56,3)	10,2 [3,5; 18,5]	2,212 [1,361; 3,595] p = 0,0009 2,632 [1,135; 6,107] 1,372 [1,030; 1,828] 0,209 [0,032; 0,387] p = 0,0223

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0203**

Quelle: (70)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Asiatisch	78/170 (45,9)	20,9 [13,7; n. e.]	78/176 (44,3)	16,7 [11,7; n. e.]	0,918 [0,670; 1,258] p = 0,5954 1,065 [0,697; 1,627] 1,035 [0,820; 1,306] 0,016 [-0,089; 0,121] p = 0,7700
Nicht-asiatisch	44/57 (77,2)	1,0 [0,5; 1,8]	27/48 (56,3)	10,2 [3,5; 18,5]	2,212 [1,361; 3,595] p = 0,0009 2,632 [1,135; 6,107] 1,372 [1,030; 1,828] 0,209 [0,032; 0,387] p = 0,0223
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0023**

Quelle: (70)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach ECOG PS (ECOG PS 0 vs. ECOG PS 1) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
ECOG PS 0	45/75 (60,0)	8,8 [1,9; 18,5]	20/61 (32,8)	30,8 [15,2; n. e.]	2,221 [1,310; 3,765] p = 0,0023 3,075 [1,517; 6,233] 1,830 [,1,222; 2,741] 0,272 [0,110; 0,434] p = 0,0016
ECOG PS 1	77/152 (50,7)	16,1 [10,4; 23,4]	85/163 (52,1)	12,2 [9,3; 18,5]	0,880 [0,646; 1,200] p = 0,4181 0,942 [0,605; 1,466] 0,971 [0,783; 1,205] -0,015 [-0,125; 0,096] p = 0,7916
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0027**

Quelle: (70)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Nichtraucher (niemals)	50/147 (34,0)	n. e. [17,3; n. e.]	60/143 (42,0)	13,7 11,2; 21,7]	0,623 [0,425; 0,911] p = 0,0138 0,713 [0,443; 1,148] 0,811 [0,603; 1,090] -0,079 [-0,191; 0,032] p = 0,1633
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	35/80 (43,8)	13,2 [12,0; n. e.]	28/81 (34,6)	23,5 [14,5; n. e.]	1,495 [0,908; 2,461] p = 0,1110 1,472 [0,779; 2,782] 1,266 [0,858; 1,868] 0,092 [-0,058; 0,242] p = 0,2326
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0054**

Quelle: (71)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Nichtraucher (niemals)	37/147 (25,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/143 (30,1)	n. e. [19,0; n. e.]	0,780 [0,502; 1,213] p = 0,2688 0,782 [0,467; 1,311] 0,837 [0,576; 1,217] -0,049 [-0,152; 0,054] p = 0,3506
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	28/80 (35,0)	33,1 [12,9; n. e.]	13/81 (16,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,550 [1,319; 4,929] p = 0,0039 2,817 [1,330; 5,965] 2,181 [1,220; 3,898] 0,190 [0,058; 0,321] p = 0,0058
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0019**

Quelle: (71)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Männlich	48/81 (59,3)	6,9 [3,3; 11,9]	37/100 (37,0)	23,2 [12,3; n. e.]	1,938 [1,261; 2,979] p = 0,0021 2,477 [1,358; 4,517] 1,602 [1,171; 2,190] 0,223 [0,080; 0,365] p = 0,0028
Weiblich	76/146 (52,1)	15,4 [7,8; 18,7]	61/124 (49,2)	11,5 [7,9; n. e.]	1,053 [0,751; 1,477] p = 0,7624 1,121 [0,695; 1,810] 1,058 [0,835; 1,341] 0,029 [-0,091; 0,148] p = 0,6393
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0361**

Quelle: (71)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Nichtraucher (niemals)	72/147 (49,0)	15,5 [10,2; 27,4]	69/143 (48,3)	11,5 [8,8; n. e.]	0,975 [0,700; 1,358] p = 0,8793 1,030 [0,650; 1,632] 1,015 [0,801; 1,286] 0,007 [-0,108; 0,122] p = 0,9013
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	52/80 (65,0)	4,2 [2,1; 7,4]	29/81 (35,8)	23,2 [19,1; n. e.]	2,433 [1,540; 3,843] p < 0,0001 3,330 [1,745; 6,354] 1,816 [1,301; 2,533] 0,292 [0,144; 0,440] p = 0,0002
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0022**

Quelle: (71)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-96: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
< 65 Jahre	124/133 (93,2)	0,4 [0,3; 0,5]	103/140 (73,6)	1,3 [0,8; 1,9]	2,554 [1,937; 3,367] p < 0,0001 4,949 [2,283; 10,731] 1,267 [1,136; 1,414] 0,197 [0,112; 0,281] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	84/94 (89,4)	0,5 [0,4; 0,7]	65/84 (77,4)	0,8 [0,5; 1,0]	1,642 [1,176; 2,294] p = 0,0028 2,455 [1,069; 5,639] 1,155 [1,009; 1,322] 0,120 [0,011; 0,229] p = 0,0307
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0394**

Quelle: (71)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Paronychie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Paronychie (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
< 65 Jahre	83/133 (62,4)	2,8 [1,7; 4,2]	21/140 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,521 [4,029; 10,554] p < 0,0001 9,407 [5,258; 16,828] 4,160 [2,745; 6,305] 0,474 [0,373; 0,575] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	57/94 (60,6)	2,8 [1,8; 6,2]	24/84 (28,6)	n. e. [21,0.; n. e.]	3,242 [2,003; 5,247] p < 0,0001 3,851 [2,054; 7,222] 2,122 [1,458; 3,089] 0,321 [0,183; 0,459] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0352**

Quelle: (71)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-98: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
< 65 Jahre	41/133 (30,8)	n. e. [26,7.; n. e.]	61/140 (43,6)	21,2 [5,6; n. e.]	0,589 [0,395; 0,878] p = 0,0081 0,577 [0,351; 0,949] 0,708 [0,515; 0,971] -0,127 [-0.241; -0,014] p = 0,0296
≥ 65 Jahre	7/94 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/84 (34,5)	n. e. [16,7; n. e.]	0,175 [0,076; 0,404] p < 0,0001 0,153 [0,063; 0,372] 0,216 [0,100; 0,466] -0,271 [-0,385; -0,156] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0105**

Quelle: (71)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* ALT: *Alanin-Aminotransferase;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Trockene Haut (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Trockene Haut (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Asiatisch	42/170 (24,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/176 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,347 [0,853; 2,125] p = 0,1986 1,422 [0,850; 2,379] 1,318 [0,879; 1,974] 0,060 [-0,027; 0,146] p = 0,1789
Nicht-asiatisch	21/57 (36,8)	22,1 [7,4; n. e.]	5/48 (10,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,410 [1,656; 11,745] p = 0,0012 5,017 [1,719; 14,642] 3,537 [1,443; 8,669] 0,264 [0,112; 0,416] p = 0,0018
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0427**

Quelle: (72)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

4.3.1.3.2.1.3.6 Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PR) mit einer Inzidenz von ≥ 2 %" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Männlich	7/81 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/100 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,034 [0,594; 6,966] p = 0,2483 2,270 [0,641; 8,046] 2,160 [0,655; 7,123] 0,046 [-0.026; 0,119] p = 0,2233
Weiblich	4/146 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/124 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,270 [0,084; 0,865] p = 0,0182 0,321 [0,098; 1,051] 0,340 [0,109; 1,056] -0,053 [-0,108; 0,002] p = 0,0575
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0296**

Quelle: (73)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Nichtraucher (niemals)	4/147 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/143 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,259 [0,083; 0,804] p = 0,0119 0,305 [0,096; 0,970] 0,324 [0,107; 0,982] -0,057 [-0,109; -0,004] p = 0,0407
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	7/80 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/81 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,232 [0,669; 15,615] p = 0,1228 3,788 [0,762; 18,824] 3,544 [0,759; 16,543] 0,063 [-0,008; 0,133] p = 0,0985
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0107**

Quelle: (73)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach EGFR Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Exon-19-Deletion	10/134 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/132 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,932 [1,079; 22,538] p = 0,0225 5,242 [1,126; 24,402] 4,925 [1,100; 22,053] 0,059 [0,010; 0,109] p = 0,0345
L858R-Mutation in Exon 21	6/93 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/92 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,709 [0,245; 2,051] p = 0,5239 0,724 [0,241; 2,176] 0,742 [0,268; 2,054] -0,022 [-0,099; 0,054] p = 0,5639
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0486**

Quelle: (69)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; SOC: *System Organ Class;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Männlich	6/81 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/100 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,312 [0,576; 9,274] p = 0,2236 2,587 [0,626; 10,683] 2,469 [0,637; 9,568] 0,044 [-0,022; 0,110] p = 0,3025
Weiblich	2/146 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/124 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,149 [0,032; 0,692] p = 0,0051 0,177 [0,038; 0,838] 0,189 [0,042; 0,857] -0,059 [-0,108; -0,009] p = 0,0262
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0138**

Quelle: (73)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Nichtraucher (niemals)	2/147 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/143 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,144 [0,032; 0,649] p = 0,0034 0,166 [0,036; 0,761] 0,177 [0,040; 0,784] -0,063 [-0,111; -0,016] p = 0,0102
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	6/80 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/81 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,612 [0,674; 46,741] p = 0,0722 6,486 [0,763; 55,158] 6,075 [0,748; 49,329] 0,063 [0,000; 0,125] p = 0,0636
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0056**

Quelle: (73)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

4.3.1.3.2.1.3.7 Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PR) mit einer Inzidenz von ≥ 5 %" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Nichtraucher (niemals)	12/147 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/143 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,578 [0,275; 1,214] p = 0,1426 0,659 [0,303; 1,434] 0,687 [0,340; 1,386] -0,037 [-0,106; 0,032] p = 0,2905
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	9/80 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/81 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,439 [0,957; 20,594] p = 0,0373 5,007 [1,047; 23,955] 4,556 [1,016; 20,434] 0,088 [0,011; 0,165] p = 0,0318
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0218**

Quelle: (72)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Nichtraucher (niemals)	9/147 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/143 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,797 [0,322; 1,969] p = 0,6215 0,867 [0,342; 2,202] 0,876 [0,367; 2,091] -0,009 [-0,066; 0,048] p = 0,7645
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	9/80 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/81 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,172 [1,159; 72,566] p = 0,0107 10,141 [1,254; 82,033] 9,112 [1,182; 70,274] 0,100 [0,027; 0,173] p = 0,0092
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0348**

Quelle: (73)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Untersuchungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Männlich	2/81 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/100 (17,0)	n. e. [28,5; n. e.]	0,127 [0,029; 0,551] p = 0,0011 0,124 [0,028; 0,552] 0,145 [0,035; 0,610] -0,145 [-0,226; -0,064] p = 0,0012
Weiblich	17/146 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/124 (16,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,633 [0,331; 1,212] p = 0,1637 0,685 [0,342; 1,375] 0,722 [0,396; 1,316] -0,045 [-0,128; 0,038] p = 0,2855
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0481**

Quelle: (73)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse I (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Untersuchungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Japanisch	1/40 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/41 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,104 [0,013; 0,820] p = 0,0083 0,091 [0,011; 0,758] 0,114 [0,015; 0,858] -0,195 [-0,330; -0,059] p = 0,0145
Festland-chinesisch	12/114 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/117 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,440 [0,217; 0,895] p = 0,0198 0,508 [0,238; 1,083] 0,560 [0,291; 1,077] -0,083 [-0,173; 0,008] p = 0,0759
Sonstig ostasiatisch	0/16 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/18 (27,8)	n. e. [8,3; n. e.]	0,000 [0,000; n. e.] p = 0,0211 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] -0,278 [-0,485; -0,071] p = 0,0465
Nicht-ostasiatisch	6/57 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/48 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,748 [0,692; 47,771] p = 0,0669 5,529 [0,642; 47,649] 5,053 [0,630; 40,520] 0,084 [-0,005; 0,174] p = 0,1221
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0469**

Quelle: (73)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Rasse II (asiatisch vs. nicht-asiatisch) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Untersuchungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Asiatisch	13/170 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/176 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,298 [0,158; 0,565] p < 0,0001 0,322 [0,164; 0,632] 0,374 [0,206; 0,680] -0,128 [-0,200; -0,056] p = 0,0006
Nicht-asiatisch	6/57 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/48 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,748 [0,692; 47,771] p = 0,0699 5,529 [0,642; 47,649] 5,053 [0,630; 40,520] 0,084 [-0,005; 0,174] p = 0,1221
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0089**

Quelle: (73)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Untersuchungen (SOC)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Nichtraucher (niemals)	17/147 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/143 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,634 [0,335; 1,197] p = 0,1562 0,719 [0,365; 1,419] 0,752 [0,417; 1,355] -0,038 [-0,117; 0,040] p = 0,3405
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	2/80 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/81 (18,5)	n. e. [28,5; n. e.]	0,127 [0,029; 0,555] p = 0,0012 0,113 [0,025; 0,511] 0,135 [0,032; 0,571] -0,160 [-0,251; -0,069] p = 0,0014
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0419**

Quelle: (73)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Raucherstatus (Nichtraucher [niemals] vs. Früherer oder gegenwärtiger Raucher) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Krankheitsprogression (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	**Dacomitinib**		**Gefitinib**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Krankheitsprogression (PT)					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Nichtraucher (niemals)	2/147 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/143 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,140 [0,031; 0,633] p = 0,0029 0,166 [0,036; 0,761] 0,177 [0,040; 0,784] -0,063 [-0,111; -0,016] p = 0,0102
Früherer oder gegenwärtiger Raucher	6/80 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/81 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,594 [0,672; 46,605] p = 0,0729 6,486 [0,763; 55,158] 6,075 [0,748; 49,329] 0,063 [0,000; 0,125] p = 0,0636
Interaktions-p-Wert					**p = 0,0055**

Quelle: (72)

Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt)

a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt.

b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.

c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5)

d: Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test einschließlich der Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet.

e: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* SOC: *System Organ Class;* PR: *Preferred Term;* HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio;* RR: *Relative Risk;* ARR: *Absolute Risk Reduction;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

4.3.1.3.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

In Analogie zum beschriebenen Vorgehen im Abschnitt 4.2.5.5, fand bei einem Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation eine Einzeldarstellung der Subgruppenergebnisse statt, welche nachfolgend in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen werden. (6)

Schlussfolgerungen aus beobachteten Effektmodifikationen unterliegen den bekannten Einschränkungen für Subgruppenanalysen, die sich aus einer zu geringen *Power*, einer Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen, einer Effektmodifikation durch mehr als ein Subgruppenmerkmal sowie fehlendem Beweischarakter, insbesondere wenn sie nicht *a priori* geplant wurden, ergeben. (6)

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Im 2. Datenschnitt konnte für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für keine der untersuchten Subgruppenkategorien (Alter, Geschlecht, Rasse I, Rasse II, ECOG PS, Raucherstatus und EGFR-Mutationsstatus) ein Beleg auf eine Effektmodifikation beobachtet werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zeigte sich lediglich eine Interaktion für das Subgruppenmerkmal Rasse II. Während der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Dacomitinib in der Subgruppenausprägung „asiatisch“ erhalten blieb ($p < 0,0001$), war dieser in der Subgruppenausprägung „nicht-asiatisch“ nicht mehr nachweisbar ($p = 0,6049$). Nichtsdestrotz zeigte sich unter Dacomitinib ein numerischer Vorteil, welcher aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht ausreichend gepowert ist.

Krankheitsspezifische Symptomatik

Hinsichtlich der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen blieben systematische Effektmodifikationen über die Subgruppen hinweg aus. So ergab sich lediglich ein Beleg auf eine Effektmodifikation im 2. Datenschnitt für das Symptom Müdigkeit/ Fatigue beim Merkmal Rasse II ($p = 0,0338$) und für die finanzielle Schwierigkeiten beim Merkmal EGFR-Mutationsstatus ($p = 0,0024$).

Während sich in den Subgruppenkategorien der asiatischen Patienten ($p = 0,4861$) sowie der Patienten mit einer Exon-19-Deletion ($p = 0,0800$) analog zur Hauptebene keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten, schnitten die Patienten unter Dacomitinib mit nicht-asiatischer Herkunft ($p = 0,0202$) und mit einer L858R-Mutation ($p = 0,0115$) im Vergleich zur jeweiligen Hauptebene besser ab. Unter Berücksichtigung der Anzahl an durchgeführten Interaktionstests hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik lässt sich ableiten, dass der Behandlungseffekt von Dacomitinib über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt der Gesamtpopulation konsistent ist.

Lungenkrebsspezifische Symptomatik

Auch hinsichtlich der lungenkrebsspezifischen Symptomatik konnte kein konsistentes Auftreten von Effektmodifikationen beobachtet werden. Im Rahmen der Auswertungen zur Primäranalyse ergab sich nur eine Effektmodifikation hinsichtlich der Symptome periphere Neuropathie (Merkmal: Rasse II; p = 0,0080), Alopezie (Merkmal: Geschlecht; p = 0,0429) und sonstige Schmerzen (Merkmal: Alter; p = 0,0320). Die Subgruppenausprägungen der Patienten nicht-asiatischer Herkunft (p = 0,9608), männlicher Patienten (p = 0,9004) und Patienten < 65 Jahren (p = 0,2677) schnitten im Vergleich zur Hauptebene besser unter Dacomitinib ab. Unter Berücksichtigung der Anzahl an durchgeführten Interaktionstests sowie der auftretenden Belege lässt sich ableiten, dass der Behandlungseffekt von Dacomitinib über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt der Gesamtpopulation konsistent ist.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Bezüglich des allgmeinen Gesundheitszustandes ergaben sich keinerlei Effektmodifikationen in den durchgeführten Subgruppenanalysen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

In den Funktionsskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich in der Primäranalyse kein Beleg für eine Effektmodifikation in irgendeiner der definierten Subgruppenanalysen.

Nebenwirkungen

Im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen wurden insgesamt 504 Subgruppenanalysen betrachtet, von denen insgesamt 31 Subgruppenanalysen einen Beleg für eine Effektmodifikation aufwiesen. Sieben dieser 31 Effektmodifikationen ergaben keinen Unterschied innerhalb der Subgruppenausprägungen. Bei den restlichen Effektmodifikationen mit unterschiedlicher statistischer Signifikanz wird aufgrund der fehlenden Systematik und der Anzahl an rein zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen aufgrund des multiplen Testens nicht davon ausgegangen, dass diese von Relevanz sind.

Fazit

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 37 Belege für eine Effektmodifikation bei 700 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden, welches einer Inzidenz von 5,3 % entspricht. Unter Berücksichtigung des α von 5 %, ist davon auszugehen, dass ein Großteil der aufgetretenen Effektmodifikationen mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Zufall und ohne tatsächlichen Effekt zu begründen sind. Generell ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Rasse I, Rasse II, ECOG *Performance Status*, Raucherstatus und EGFR-Mutationsstatus auszugehen, da sich innerhalb dieser Subgruppen keine systematischen Effektmodifikationen über die Endpunkte hinweg zeigen. Vielmehr ergibt sich kein klares Muster und das Auftreten der Effektmodifikationen scheint zufälliger Art zu sein. Darüber hinaus exisitiert für die beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass von einem konsistenten Behandlungseffekt zwischen den Ergebnissen der Gesamtpopulation und den Subgruppenanalysen ausgegangen werden kann.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dacomitinib erfolgte anhand der randomisierten, aktivkontrollierten, multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie ARCHER 1050, welche insgesamt 452 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem neu diagnostiziertem, therapienaiven nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) oder rezidiviertem NSCLC bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens einer epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Mutation (Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation in Exon 21) umfasst.

In jeder der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Aufgrund der sehr individuellen Behandlungsdauern in beiden Therapiearmen, wurden zu jedem Endpunkt Ereigniszeitanalysen dargestellt. Darüber hinaus erfolgte für die *Patient Reported Outcomes* eine ergänzende Darstellung von MMRM-Analysen, um eine Aussage hinsichtlich des Verlaufes der Symptomatik/ Lebensqualität treffen zu können. Eine Beurteilung der Gesamtaussage je Endpunkt erfolgt unter Einbeziehung aller durchgeführten Analysen bzw. Sensitivitätsanalysen auf Basis des zweiten Datenschnittes (mit Ausnahme des Progressionsfreien Überlebens).

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse verstarben im Dacomitinib-Arm 103 Patienten (45,4 %) bzw. 117 Patienten (52,0 %) im Gefitinib-Arm. Das mediane Gesamtüberleben im Dacomitinib-Arm betrug 34,1 Monate (95 %-KI [29,5; 37,7]), während die Patienten in der Gefitinib-Gruppe im Median 26,8 Monate (95 %-KI [23,7; 32,1]) überlebten. Somit verlängerte eine Behandlung mit Dacomitinib das Gesamtüberleben im Median um 7,3 Monate. Dieser Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,760 (95 %-KI [0,582; 0,993], p = 0,0438) statistisch signifikant und weist unter Behandlung mit Dacomitinib eine klinisch bedeutende Reduktion des Mortalitätsrisikos um 24,0 % im Vergleich zu Gefitinib auf.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der finalen PFS-Analyse (1. Datenschnitt: 29.07.2016) betrug der Anteil an Patienten mit einer Krankheitsprogression unter der Behandlung mit Dacomitinib 59,9 % (136/227) im Vergleich zu 79,6 % (179/225) unter einer Behandlung mit Gefitinib. Folglich trat eine Krankheitsprogression unter Dacomitinib im Median 5,5 Monate später ein als unter Gefitinib. Dieser Unterschied war mit einer Risikoreduktion um 41,1 % statistisch signifikant zugunsten von Dacomitinib (HR = 0,589 (95 %-KI [0,469; 0,739]), p < 0,0001).

Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik um ≥ 10 Punkte konnte lediglich bei vier der neun Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Rahmen der Primäranalyse festgestellt werden.

Die Symptomlast bei den Skalen Übelkeit/ Erbrechen (2. Datenschnitt: HR = 1,410 (95 %-KI [1,079; 1,842]), p = 0,0104), Schmerzen (2. Datenschnitt: HR = 1,271 (95 %-KI [0,998; 1,617]), p = 0,0433), Appetitlosigkeit (2. Datenschnitt: HR = 1,448 (95 %-KI [1,129; 1,858]), p = 0,0027) und Diarrhö (2. Datenschnitt: HR = 2,340 (95 %-KI [1,881; 2,912]), p < 0,0001) wurde von den Patienten in der Dacomitinib-Behandlungsgruppe höher eingestuft, welches sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen äußerte.

In Bezug auf die Symptome Müdigkeit/ Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dacomitinib und Gefitinib.

Mit Ausnahme des Symptoms Übelkeit/ Erbrechen zeigte die Sensitivitätsanalyse keine abweichenden Ergebnisse zur Primäranalyse. Bei Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten ergab sich für das Symptom Übelkeit/ Erbrechen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (2. Datenschnitt: HR = 1,436 (95 %-KI [0,930; 2,217]), p = 0,0993).

Wie den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 11 und Abbildung 13) entnommen werden kann, treten die Ereignisse bei den Symptomskalen mit einem statistisch signifikanten Unterschied unmittelbar nach Initiierung der Behandlung ein. Da in der Ereigniszeitanalyse der PRO-Endpunkte bereits jede erstmalige Verschlechterung ≥ 10 Punkte als Ereignis gewertet wurde, lässt sich aus den Ergebnissen nicht ableiten, ob es sich dabei um eine kurzfristige Verschlechterung der Symptomatik gehandelt hat, die sich jedoch über den überwiegenden Anteil des Behandlungszeitraumes möglicherweise nicht zeigt. Auch eine Betrachtung der Zeit bis zur andauernden Verschlechterung in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten (Sensitivitätsanalyse) gibt diesbezüglich nicht unbedingt Aufschluss, da im Zeitraum von 29 Tagen (Tag 1 des ersten Zyklus bis einschließlich Tag 1

des zweiten Zyklus) bereits vier Beurteilungen der PRO-Fragebögen stattfanden (Tag 1 Zyklus 1: *Baseline* Erhebung; Tag 8 und Tag 15 von Zyklus 1 und Tag 1 von Zyklus 2), wodurch das Kriterium von mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten ohne Berücksichtigung eines langen Erhebungszeitpunktes schnell erfüllt werden konnte.

Betrachtet man sich in diesem Zusammenhang die supportiven Auswertungen zur krankheitspezifischen Symptomatik auf Basis des MMRM-Modells, so zeigte sich nur noch beim Symptom Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib (LS-MD = 12,10 (95 %-KI [3,499; 20,711]), p = 0,006). Dieser Unterschied ist jedoch unter Einbeziehung des *Hedges´g* nicht von klinischer Relevanz, da das Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von + 0,2 liegt (*Hedges´g* = 0,26 (95 %-KI [0,075; 0,448])). Für die in der Ereigniszeitanalyse weiterhin aufgetretenen signifikanten Symptome (Übelkeit/ Erbrechen, Schmerzen und Appetitlosigkeit) konnte keine statistische Signifikanz mehr nachgewiesen werden. Auch die restlichen Symptomskalen Müdigkeit/ Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dacomitinib und Gefitinib. So können diese zum Teil abweichenden Resultate im Vergleich zur Ereigniszeitanalyse unter anderem mit der Berücksichtigung des hohen Anteils an permanenten Dosisreduktionen im Dacomitinib-Arm begründet werden (64,3 % der Patienten im Dacomitinib-Arm; 5,4 % der Patienten im Gefitinib-Arm), welche im Median nach 6,2 Monaten abgeschlossen und zeitnah mit Behandlungsbeginn erforderlich waren.

So lässt sich abschließend zusammenfassen, dass unter Berücksichtigung aller Auswertungen zwischen den beiden Behandlungsarmen Dacomitinib und Gefitinib kein Unterschied beobachtet werden kann. Dies liegt darin begründet, dass sich nach erfolgter Dosisadjustierung unter Dacomitinib die Symptomatik stabilisiert und kontrollierbar ist.

Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)

Bei den lungenkrebsspezifischen Symptomen des EORTC QLQ-LC13 konnte auf Basis der Primäranalyse bei fünf der zehn Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Während sich hinsichtlich der Symptome Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Brustschmerzen und Schmerzen in Arm/ Schulter keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten, konnte für die Symptome wunder Mund (2. Datenschnitt: HR = 2,563 (95 %-KI [2,033; 3,231]), p < 0,0001), Dysphagie (2. Datenschnitt: HR = 2,218 (95 %-KI [1,711; 2,876]), p < 0,0001), periphere Neuropathie (2. Datenschnitt: HR = 1,982 (95 %-KI [1,548; 2,538]), p < 0,0001), Alopezie (2. Datenschnitt: HR = 1,552 (95 %-KI [1,212; 1,988]), p = 0,0003) und sonstige Schmerzen (2. Datenschnitt: HR = 1,526 (95 %-KI [1,173; 1,987]), p = 0,0011) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Gefitinib in beiden Datenschnitten beobachtet werden.

Die Sensitivitätsanalysen der Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur andauernden Verschlechterung zeigten für den 2. Datenschnitt keine abweichenden Ergebnisse.

Unter Berücksichtigung des schnellen Eintretens der Ereignisse (Abbildung 18, Abbildung 19, Abbildung 20, Abbildung 21 und Abbildung 24) sowie den bereits zuvor genannten Aspekten hinsichtlich der PRO-Endpunkte, wurden ergänzend supportive MMRM-Analysen zu den lungenkrebsspezifischen Symptomskalen dargestellt. So ergab sich bei der MMRM-Analyse lediglich beim Symptom Schmerzen in Arm/ Schulter ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, welcher sich zugunsten von Dacomitinib zeigte (LS-MD = -5,45 (95 %-KI [-10,233; -0,658]), p = 0,026). Dieser Unterschied erreichte jedoch keine klinische Relevanz (*Hedges´g* = -0,21 (95 %-KI [-0,400; -0,026])) Für die in der Ereigniszeitanalyse zugunsten von Gefitinib aufgetretenen Unterschiede (wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropahtie, Alopezie und sonstige Schmerzen) konnte keine statistische Signifikanz mehr nachgewiesen werden.

Folglich kann unter Berücksichtigung aller dargestellten Auswertungen von einer vergleichbaren lungenkrebsspezifischen Symptomatik zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Primäranalyse der EQ-5D VAS konnte bei 66,1 % der Patienten im Dacomitinib-Arm und bei 57,5 % der Patienten im Gefitinib-Arm eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beobachtet werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Gefitinib (2. Datenschnitt: HR = 1,338 (95 %-KI [1,053; 1,700]), p = 0,0132). Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse einer andauernden Verschlechterung in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten ergab sich kein abweichendes Ergebnis zur Primäranalyse (2. Datenschnitt: HR = 1,579 (95 %-KI [1,159; 2,150]), p = 0,0028).

Unter Berücksichtigung des schnellen Eintretens der Ereignisse (Abbildung 25) sowie den bereits zuvor genannten Aspekten hinsichtlich der PRO-Endpunkte, wurde ergänzend eine

MMRM-Analyse für den allgemeinen Gesundheitszustand dargestellt. Unter Zugrundelegung der MMRM-Analyse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Demzufolge wird unter Berücksichtigung aller Auswertungen sowie unter Einbeziehung der durchgeführten Dosisadjustierungen insgesamt von keinem Unterschied bezüglich des allgemeinen Gesundheitzustands zwischen Dacomitinib und Gefitinib ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 ergab sich bei insgesamt zwei der sechs Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

So konnte für die Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus (2. Datenschnitt: HR = 1,529 (95 %-KI [1,191; 1,964]), p = 0,0006) und Rollenfunktion (2. Datenschnitt: HR = 1,273 (95 %-KI [1,005; 1,612]), p = 0,0390) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib festgestellt werden. In Bezug auf die Funktionsskalen körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion ergaben sich keine Unterschiede.

Innerhalb der Sensitivitätsanalysen der Zeit bis zur andauernden Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte neben dem globalen Gesundheitsstatus (2. Datenschnitt: HR = 1,989 (95 %-KI [1,410; 2,806]), p < 0,0001) und der Rollenfunktion (2. Datenschnitt: HR = 1,480 (95 %-KI [1,070; 2,047]), p = 0,0159) noch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib für die kognitive Funktion (2. Datenschnitt: HR = 1,398 (95 %-KI [1,027; 1,905]), p = 0,0306) und die soziale Funktion (2. Datenschnitt: HR = 1,452 (95 %-KI [1,074; 1,963], p = 0,0130) festgestellt werden.

Unter Berücksichtigung des zeitnahen Eintretens der Ereignisse (Abbildung 26 und Abbildung 28) sowie den bereits zuvor genannten Aspekten hinsichtlich der PRO-Endpunkte, wurde ergänzend eine MMRM-Analyse für die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Weder für die in der Ereigniszeitanalyse zugunsten von Gefitinib aufgetretenen Funktionsskalen (globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion) noch für die restlichen Funktionsskalen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung der verschiedenen Analysemethoden darlegen, dass sich insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ergibt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zeigte sich anhand der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Nachteil von Dacomitinib im 2. Datenschnitt (HR = 1,891 (95 %-KI [1,459; 2,450]), p < 0,0001). Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und auch die erhöhten Ereignisraten der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 führten zu keinem statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich eines Therapieabbruches aufgrund von UE.

Die Ergebnisse der progressionsbereinigten Sensitivitätsanalysen unterschieden sich nicht zu denen der Primäranalyse.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und *Preferred Term*

Zusammenfassend lässt sich aus den systematischen Auswertungen der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse und *Preferred Term* ableiten, dass sich zwischen den beiden Behandlungsarmen insbesondere Unterschiede in der Häufigkeit der klassentypischen Nebenwirkungen beobachten lassen. Während sich Dacomitinib hinsichtlich der Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (insbesondere eine Diarrhö), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (insbesondere eine Paronychie) und Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (insbesondere eine Dermatitis akneiformis) als nachteilig erweist, konnte für die Systemorganklasse Untersuchungen insgesamt ein ausgewogenes Bild beobachtet werden. Dies ergibt sich aus einer höheren Inzidenz an Gewichtsabnahmen jedoch einem seltenerem Auftreten an Erhöhungen von Leberwerten (ALT, AST) unter Dacomitinib.

Wie der Tabelle 4-111 entnommen werden kann, sind die unter Dacomitinib auftretenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zum größten Teil von nur mildem oder moderaten Schweregrad. Während insgesamt jeweils ein hoher Prozentsatz an Patienten ein jeweiliges Ereignis mit jeglichem Schweregrad aufwies, war die Inzidenz mit Zunahme des Schweregrades prozentual stark rückgängig. Berücksichtigt man in diesem Zusammenhang, dass die beiden PTs Diarrhö und Dermatitis akneiformis unter Dacomitinib insgesamt 22,5 % betragen und bei Gefitinib lediglich eine Inzidenz von 0,9 % aufweisen, so deutet dies darauf hin, dass diese beiden Ereignisse ebenso Ursache für den Unterschied der übergeordneten unerwünschten Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 (64,3 % vs. 43,8 %) sein könnten.

Wie den Kaplan-Meier-Kurven (z. B. Abbildung 169, Abbildung 170, Abbildung 172 und Abbildung 178) entnommen werden kann, sind die klassentypischen Ereignisse einer Diarrhö, Stomatitis, Paronychie oder auch eine Dermatitis akneiformis unmittelbar mit Beginn der Behandlung von Dacomitinib aufgetreten. Diese gehörten auch zu den Hauptgründen für eine

Dosisreduktion gemäß 1. Datenschnitt: Diarrhö (8,4 %), Stomatitis (2,6 %), Paronychie (16,7 %) und Dermatitis akneiformis (20,3 %). (5)

Die Effektivität und Wirksamkeit der beschriebenen Dosisadjustierungen kann auf Basis von gesonderten Auswertungen anhand der Patienten mit permanenter Dosisreduktion beobachtet werden So zeigte sich im 2. Datenschnitt unabhängig vom Schweregrad ein Rückgang der Inzidenz nach permanenter Dosisreduktion, wie z. B. bei einer Diarrhö (jegliches UE: 89,7 % vor vs. 2,7 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 11,6 % vor vs. 0,7 % nach permanenter Dosisreduktion), einer Dermatitis akneiformis (jegliches UE: 54,1 % vor vs. 0,7 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 17,1 % vor vs. 2,7 % nach permanenter Dosisreduktion) oder einer Paronychie (jegliches UE: 61,0 % vor vs. 14,4 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 9,6 % vor vs. 2,1 % nach permanenter Dosisreduktion) (siehe Tabelle 4-63 und Tabelle 4-71).

Dies verdeutlicht, dass zum einen unter der Behandlung mit Dacomitinib vermehrt klassentypische unerwünschte Ereignisse auftreten, die durch eine supportive medikamentöse Therapie gut behandelbar (z. B. Diarrhö, trockene Haut, Stomatitis, Dermatiden) sind und zum anderen durch die Möglichkeit einer sukzessiven Dosisreduktion die Häufigkeit und der Schweregrad der auftretenden unerwünschten Ereignisse reduziert und kontrolliert werden kann. Dies wird vor allem durch die fehlende Signifikanz in den MMRM-Auswertungen zur Symptomatik, dem allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch einmal bekräftigt.

Tabelle 4-111: Häufigkeit von Systemorganklassen und *Preferred Terms* über verschiedene Schweregrade hinweg im Dacomitinib-Arm (2. Datenschnitt) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Ereignis	**UE nach SOC PT**	**SUE nach SOC PT**	**CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC PT**	**Abbruch nach SOC PT**
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	93,4 %	6,2 %	16,3 %	
Diarrhö (PT)	87,2 %	2,2 %	8,8 %	–[a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	79,3 %	7,9 %	21,6 %	4,4 %
Paronychie (PT)	61,7 %	–[a]	7,5 %	–[a]
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes (SOC)	91,6 %	–[a]	29,1 %	3,5 %
Dermatitis akneiformis (PT)	48,9 %	–[a]	13,7 %	–[a]

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;
a: Inzidenz in den Auswertungen nach SOC und PT nicht erreicht

Tabelle 4-112: Häufigkeit von Systemorganklassen und *Preferred Terms* über verschiedene Schweregrade hinweg im Gefitinib-Arm (2. Datenschnitt) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Ereignis	**UE nach SOC PT**	**SUE nach SOC PT**	**CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC PT**	**Abbruch nach SOC PT**
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)	78,6 %	1,8 %	3,1 %	
Diarrhö (PT)	55,8 %	0,0 %	0,9 %	–[a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	51,8 %	2,2 %	5,4 %	0,4 %
Paronychie (PT)	20,1 %	–[a]	1,3 %	–[a]
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes (SOC)	75,0 %	–[a]	2,2 %	0,0 %
Dermatitis akneiformis (PT)	28,6 %	–[a]	0,0 %	–[a]

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;
a: Inzidenz in den Auswertungen nach SOC und PT nicht erreicht

Subgruppenebene

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 37 Belege für eine Effektmodifikation bei 700 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden, welches einer Inzidenz von 5,3 % entspricht. Unter Berücksichtigung des α von 5 %, ist davon auszugehen, dass ein Großteil der aufgetretenen Effektmodifikationen mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Zufall und ohne tatsächlichen Effekt zu begründen sind.Generell ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Rasse I, Rasse II, ECOG *Performance Status*, Raucherstatus und EGFR-Mutationsstatus auszugehen, da sich innerhalb dieser Subgruppen keine systematischen Effektmodifikationen über die Endpunkte hinweg zeigen. Vielmehr ergibt sich kein klares Muster und das Auftreten der Effektmodifikationen scheint zufälliger Art zu sein. Darüber hinaus exisitiert für die beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass von einem konsistenten Behandlungseffekt zwischen den Ergebnissen der Gesamtpopulation und den Subgruppenanalysen ausgegangen werden kann.

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 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-117: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche 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 4-118: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

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 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

  - 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 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

4.3.2.3.3.2 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.

Evidenz

Zur Beurteilung des Nutzen und Zusatznutzens von Dacomitinib gegenüber Gefitinib in der Patientenpopulation a) der „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19“ liegt mit der ARCHER 1050 eine randomisierte kontrollierte klinische Studie vor, welche mittels systematischer Recherche identifiziert wurde. Die Vollständigkeit des Studienpools wird durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Zur Beurteilung des Nutzen und Zusatznutzens von Dacomitinib gegenüber der patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl der vom G-BA festgelegten Therapien in der Patientenpopulation b) der „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19“ konnte keine randomisierte kontrollierte klinische Studie mit Dacomitinib durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche indentifiziert werden.

Bei der Studie ARCHER 1050 handelt es sich um eine multinationale, randomisierte, unverblindete Phase-III-Studie, welche bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und gleichzeitigem Vorliegen von Mutationen im EGFR durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 452 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (227 Patienten in die Dacomitinib-Gruppe und 225 Patienten in die Gefitinib-Gruppe). Durch das offene Studiendesign hatten die Patienten und die Behandler Kenntnis von der jeweiligen Behandlung.

Die Studie ARCHER 1050 ist somit hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstudie Ib zuzuordnen. (4)

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In der Studie ARCHER 1050 wurden keine Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das Studiendesign (Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung) wurde konsequent umgesetzt, und die Auswertung erfolgte umfassend und transparent. Die ARCHER 1050-Studie ist eine offene Studie, bei der weder die Patienten noch die Behandler bezüglich der jeweiligen Behandlung verblindet waren. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird separat für jeden Endpunkt diskutiert, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher mit „niedrig“ beurteilt, und es kann davon ausgegangen werden, dass das Gesamtergebnis der Studie nicht relevant verzerrt ist.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen im Rahmen der Nutzenbewertung von Dacomitinib herangezogen wurden, sind – wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben – patientenrelevant. In diesem Abschnitt wird ebenfalls noch einmal ihre Validität beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben als hoch eingestuft. Dies liegt darin begründet, dass durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bei selbständiger Beantwortung der Fragebögen zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30/ LC13), zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) eine Verzerrung der Endpunkte durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden kann. Die fehlende Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte kann insgesamt auch zu einer höheren Aufmerksamkeit für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Interventions- als auch des Kontrollarms führen. Dagegen handelt es sich beim Gesamtüberleben, d. h. beim Eintritt des Todes, um ein objektives Kriterium, welches ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden kann und welches folglich durch das offene Studiendesign des Endpunktes nicht beeinflusst wird. Hinsichtlich des Endpunktes Progressionsfreies Überleben erfolgte die Bewertung der Progression durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales radiologisches Review. Der IRC-Review wurde von mindestens 2 unabhängigen radiologischen Experten und einem weiteren radiologischen Experten bei abweichenden Meinungen der ersten beiden Experten durchgeführt. Daher wird das Verzerrungspotenzial sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das Progressionsfreie Überleben als niedrig eingestuft.

Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie für das Gesamtüberleben und Progressionsfreie Überleben auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die

Studie weist eine hohe qualitative Ergebnissicherheit auf. Dagegen weisen die Endpunkte zur Symptomatik, dem allgemeinen Gesundheitszustand, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen aufgrund des unverblindeten Studiendesigns und des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials eine mäßige Ergebnissicherheit auf.

Für die Endpunkte kann mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial (Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben) ein „Hinweis“ sowie für die Endpunkte mit einem hohem Verzerrungspotenzial (Symptomatik, allgemeiner Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) ein „Anhaltspunkt“ 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.

Das Lungenkarzinom stellt eines der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland dar, von dem in etwa 80–85 % aller Fälle auf ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom entfallen. (75, 76)

Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen die meisten Patienten mit NSCLC bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Stadium III oder IV) auf (77), was durch die schleichende Entwicklung der Erkrankung sowie die unspezifischen Symptome im frühen Krankheitsstadium bedingt ist. (78) Trotz des Fortschrittes und des Paradigmenwechsels in den letzten Jahren hin zu personalisierten Therapien mittels molekularer und klinischer Biomarker, ist eine Heilung des NSCLC in diesem Therapiestadium weiterhin nicht in Sicht, sodass es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine palliative Therapiesituation handelt. (79)

Der palliative Charakter spiegelt sich vor allem in den niedrigen Überlebensraten bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen wider. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei

Patienten mit EGFR-Mutationen unter Behandlung mit einem TKI der ersten Generation (Erlotinib oder Gefitinib) gerade einmal bei 14,6 %. (80) Folglich besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen, die insbesondere das Gesamtüberleben verlängern und eine Krankheitsprogression hinauszögern.

Im Folgenden wird zunächst ein tabellarischer Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Dacomitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gefitinib in der Patientenpopulation a) auf Endpunktebene gegeben (Tabelle 4-122). Die vorliegende Evidenz stammt aus der randomisierten kontrollierten unverblindeten ARCHER 1050-Studie. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden für die Wirksamkeitsendpunkte die Ergebnisse der ITT-Population, für die PRO-Endpunkte die PRO-Population sowie für die Sicherheitsendpunkte die *Safety*-Population herangezogen. Im Anschluss werden die Ergebnisse in Bezug auf die Bestimmung des Zusatznutzens von Dacomitinib, einschließlich dessen Ausmaß und Aussagesicherheit, diskutiert. Die Ableitung des Zusatznutzen im Bereich der unerwünschten Ereignisse erfolgte auf Basis der Ergebnisse auf SOC-Ebene. Die Ergebnisse für die einzelnen PTs, die auch die definierten Inzidenzen überschreiten, werden dargestellt, um aufzuzeigen, auf welche PTs die Ergebnisse in den übergeordneten SOC vor allem zurückzuführen sind.

Aus den Subgruppenanalysen gehen für die betrachteten Endpunkte keine fazitrelevanten Effektmodifikationen hervor.

Tabelle 4-122: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für den 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Endpunkt	**Dacomitinib vs. Gefitinib** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Mortalität		
OS	HR: 0,760 [0,582; 0,993]; p = 0,0438	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis**
Morbidität		
PFS – 1. Datenschnitt (29.07.2016)	HR: 0,589 [0,469; 0,739]; p < 0,0001	**Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis**
Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Müdigkeit/ Fatigue		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,924 [0,730; 1,169]; p = 0,4903	
MMRM-Analyse	LS-MD: -1,22 [-10,469; 8,026]; p = 0,795	
Übelkeit/ Erbrechen		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,410 [1,079; 1,842]; p = 0,0104	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,26 [-4,130; 4,646]; p = 0,908	
Schmerzen		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,271 [0,998; 1,617]; p = 0,0433	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,68 [-7,661; 11,012]; p = 0,724	
Dyspnoe		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,017 [0,755; 1,369]; p = 0,9126	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,82 [-9,668; 8,025]; p = 0,855	
Schlaflosigkeit		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,029 [0,786; 1,345]; p = 0,8337	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,83 [-7,613; 9,273]; p = 0,847	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Appetitlosigkeit		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,448 [1,129; 1,858]; p = 0,0027	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,48 [-7,136; 10,101]; p = 0,735	
Obstipation		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,076 [0,806; 1,437]; p = 0,6137	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,16 [-8,584; 8,905]; p = 0,971	
Diarrhö		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 2,340 [1,881; 2,912]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 12,10 [3,499; 20,711]; p = 0,006 Hedges´g: 0,26 [0,075; 0,448]	
Finanzielle Schwierigkeiten		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,931 [0,688; 1,259]; p = 0,6378	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,05 [-7,550; 11,648]; p = 0,675	
Lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13		
Dyspnoe		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,866 [0,677; 1,107]; p = 0,2320	
MMRM-Analyse	LS-MD: -1,31 [-10,006; 7,382]; p = 0,767	
Husten		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,737 [0,537; 1,010]; p = 0,0550	
MMRM-Analyse	LS-MD: -2,69 [-11,543; 6,162]; p = 0,551	
Hämoptyse (Bluthusten)		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,086 [0,710; 1,662]; p = 0,7016	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,10 [-2,319; 2,113]; p = 0,927	

Endpunkt	**Dacomitinib vs. Gefitinib** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
Wunder Mund		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 2,563 [2,033; 3,231]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 5,98 [-2,233; 14,194]; p = 0,153	
Dysphagie		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 2,218 [1,711; 2,876]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,35 [-2,044; 6,750]; p = 0,293	
Periphere Neuropathie		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,982 [1,548; 2,538]; p < 0,0001	
MMRM-Analyse	LS-MD: 4,73 [-4,283; 13,736]; p = 0,303	
Alopezie		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,552 [1,212; 1,988]; p = 0,0003	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,91 [-3,765; 5,584]; p = 0,702	
Brustschmerzen		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 0,796 [0,579; 1,094]; p = 0,1507	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,84 [-5,457; 3,773]; p = 0,720	
Schmerzen in Arm/ Schulter		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,074 [0,810; 1,426]; p = 0,6143	
MMRM-Analyse	LS-MD: -5,45 [-10,233; -0,658]; p = 0,026	
Sonstige Schmerzen		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,526 [1,173; 1,987]; p = 0,0011	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,06 [-8,604; 10,716]; p = 0,830	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,338 [1,053; 1,700]; p = 0,0132	
MMRM-Analyse	LS-MD: -0,88 [-5,938; 4,178]; p = 0,733	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30		
Globaler Gesundheitsstatus		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,529 [1,191; 1,964]; p = 0,0006	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,62 [-11,952; 6,704]; p = 0,581	
Körperliche Funktion		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,211 [0,927; 1,580]; p = 0,1531	
MMRM-Analyse	LS-MD: 0,83 [-4,090; 5,743]; p = 0,741	
Rollenfunktion		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,273 [1,005; 1,612]; p = 0,0390	
MMRM-Analyse	LS-MD: 1,30 [-8,012; 10,621]; p = 0,783	
Emotionale Funktion		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,219 [0,909; 1,635]; p = 0,1788	
MMRM-Analyse	LS-MD: -3,14 [-7,787; 1,514]; p = 0,186	
Kognitive Funktion		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,207 [0,954; 1,526]; p = 0,1049	
MMRM-Analyse	LS-MD: 2,71 [-2,019; 7,435]; p = 0,261	
Soziale Funktion		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	HR: 1,251 [0,985; 1,590]; p = 0,0557	
MMRM-Analyse	LS-MD: -1,85 [-10,909; 7,202]; p = 0,688	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	HR: 1,203 [0,835; 1,735]; p = 0,3206	Zusatznutzen nicht belegt
UE CTCAE Grad ≥ 3	HR: 1,891 [1,459; 2,450] ; p < 0,0001	**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR: 1,310 [0,812; 2,114]; p = 0,2661	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,404 [0,836; 2,358]; p = 0,1958	
SOC: Augenerkrankungen		**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 2,025 [1,210; 3,390]; p = 0,0062	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 2,699 [2,168; 3,359]; p < 0,0001	
PT: Diarrhö	HR: 3,124 [2,466; 3,957]; p < 0,0001	
PT: Stomatitis	HR: 3,402 [2,353; 4,920]; p < 0,0001	
PT: Übelkeit	HR: 0,874 [0,581; 1,314]; p = 0,5163	
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 3,258 [1,069; 9,931]; p = 0,0280	
PT: Diarrhö	HR: 2,88*107 [0,000; n. e.]; p = 0,0280	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 5,574 [2,482; 12,518]; p < 0,0001	
PT: Diarrhö	HR: 10,223 [2,388; 43,770]; p = 0,0001	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,213 [0,930; 1,583]; p = 0,1506	
PT: Brustkorbschmerz	HR: 0,566 [0,334; 0,960]; p = 0,0323	
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,667 [0,302; 1,474]; p = 0,3137	
PT: Krankheitsprogression	HR: 0,580 [0,236; 1,425]; p = 0,2294	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,972 [0,521; 1,814]; p = 0,9294	
PT: Krankheitsprogression	HR: 0,561 [0,228; 1,380]; p = 0,2019	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,320 [0,430; 4,054]; p = 0,6260	
PT: Krankheitsprogression	HR: 5,227 [0,627; 43,567]; p = 0,0879	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 3,111 [2,421; 3,997]; p < 0,0001	
PT: Paronychie	HR: 5,878 [4,102; 8,421]; p < 0,0001	
PT: Konjunktivitis	HR: 4,869 [2,439; 9,719]; p < 0,0001	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 3,407 [1,258; 9,229]; p = 0,0105	
PT: Pneumonie	HR: 2,470 [0,479; 12,750]; p = 0,2641	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 4,182 [2,218; 7,886]; p < 0,0001	
PT: Paronychie	HR: 5,818 [1,704; 19,868]; p = 0,0014	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 9,466 [1,210; 74,030]; p = 0,0088	
PT: Pneumonie	HR: 4,914 [0,573; 42,115]; p = 0,1074	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,449 [1,086; 1,933]; p = 0,0110	
PT: Verminderter Appetit	HR: 1,285 [0,905; 1,824]; p = 0,1586	
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,400 [0,331; 5,926]; p = 0,6464	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,393 [0,706; 2,747]; p = 0,3365	
PT: Hypokaliämie	HR: 2,845 [0,916; 8,839]; p = 0,0585	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,806 [0,595; 1,093] ; p = 0,1641	

Endpunkt	Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - PT: Rückenschmerzen		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
PT: Rückenschmerzen	HR: 0,410 [0,233; 0,723]; p = 0,0015	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,140 [0,795; 1,633]; p = 0,4754	
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,325 [0,083; 1,273]; p = 0,0901	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,674 [0,431; 1,054]; p = 0,0820	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Zusatznutzen nicht belegt
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,330 [1,018; 1,737]; p = 0,0352	
PT: Husten	HR: 0,939 [0,620; 1,422]; p = 0,7662	
SUE mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,544 [0,699; 3,409] p = 0,2787	
PT: Pleuraerguss	HR: 2,044 [0,395; 10,579]; p = 0,3840	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %		
SOC: Insgesamt	HR: 1,514 [0,713; 3,216]; p = 0,2775	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von ≥ 2 %		
SOC: Insgesamt	HR: 0,487 [0,166; 1,430]; p = 0,1812	

Endpunkt			Dacomitinib vs. Gefitinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %				
	SOC: Insgesamt		HR: 2,267 [1,826; 2,814]; p < 0,0001	
		PT: Dermatitis akneiformis	HR: 2,500 [1,819; 3,436]; p < 0,0001	
		PT: Trockene Haut	HR: 1,740 [1,160; 2,610]; p = 0,0066	
		PT: Alopezie	HR: 2,023 [1,279; 3,201]; p = 0,0021	
		PT: Pruritus	HR: 1,440 [0,916; 2,261]; p = 0,1116	
		PT: Ausschlag	HR: 1,595 [0,963; 2,640]; p = 0,0665	
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %				
	SOC: Insgesamt		HR: 14,465 [5,823; 35,935]; p < 0,0001	
		PT: Dermatitis akneiformis	HR: 3,23*107 [0,000; n. e.]; p < 0,0001	
UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Inzidenz von ≥ 2 %				
	SOC: Insgesamt		HR: 8,12*107 [0,000; n. e.]; p = 0,0049	
SOC: Untersuchungen				
Da die PT in der SOC in ihrer medizinischen Genese sehr unterschiedlich sind, erfolgt in diesem Fall die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse in den PT.				
SOC: Untersuchungen – PT: Gewichtsabnahme				**geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %				
		PT: Gewichtsabnahme	HR: 1,802 [1,198; 2,712]; p = 0,0041	
SOC: Untersuchungen –- PT: Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht				**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %				
		PT: Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht	HR: 0,421 [0,294; 0,602]; p < 0,0001	

Endpunkt		**Dacomitinib vs. Gefitinib** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**
UE nach CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Inzidenz von ≥ 5 %			
	PT: Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht	HR: 0,092 [0,021; 0,395]; p < 0,0001	
SOC: Untersuchungen – PT: Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht			**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt**
UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 %			
	PT: Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht	HR: 0,441 [0,305; 0,638]; p < 0,0001	

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EORTC QLQ-LC13: Fragebogen zur Erhebung der Lungenkarzinom-spezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life-5 Dimensions*-Fragebogens; HR: *Hazard Ratio*; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: *Least Squares Mean Difference*; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Analyse auf SOC-Ebene

Ableitung, Quantifizierung und Diskussion des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Mortalität: Gesamtüberleben

Das OS, operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, gehört aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten. Durch das Fehlen von methodischen Unschärfen kann auch bei Vorliegen von einem unverblindetem Studiendesign ein Hinweis abgeleitet werden. Eine Verlängerung des OS ist unmittelbar patientenrelevant.

Durch die Zulassung von spezifischen TKI (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib und Osimertinib) zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen kam es bisher nur im Rahmen einer Interimsanalyse bei Osimertinib zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeiten. Somit sind die verfügbaren TKI noch nicht ausreichend und der Bedarf an neuen Therapien keineswegs gedeckt. (81, 82)

Die finale Analyse der im vorliegenden Dossier ausgewerteten Studie ARCHER 1050 zeigt eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um 7,3 Monate. Das mediane OS beträgt unter der Behandlung mit Dacomitinib 34,1 Monate (95 %-KI [29,5; 37,7]) und unter Gefitinib, einem der derzeit therapeutischen Standards, nur 26,8 Monate (95 %-KI [23,7; 32,1]). Dabei handelt es sich um eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens mit Dacomitinib gegenüber Gefitinib (HR = 0,760 (95 %-KI [0,582; 0,993]), p = 0,0438). Während im Dacomitinib-Arm 45,4 % der Patienten starben, lag die Anzahl an Verstorbenen im Gefitinib-Arm bei 52,0 %.

Angesichts der derzeit unzureichenden Überlebenszeiten, stellt eine Verlängerung des OS um 7,3 Monate gegenüber einer zielgerichteten Therapie und gleichzeitig einem der therapeutischen Standards eine deutliche Verbesserung der Prognose für diese schwerkranken Patienten dar.

Der demonstrierte signifikante Vorteil im OS für Dacomitinib in der Erstlinienbehandlung von fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC-Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19 stellt gemäß AM-NutzenV eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend aus einer moderaten Überlebensverlängerung, dar. **Dies entspricht einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nach RECIST Version 1.1 oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. Eine Bestätigung der Krankheitsprogression musste durch einen verblindeten unabhängigen zentralen Review erfolgen, welcher aus mindestens 2 unabhängigen radiologischen Experten und einem weiteren radiologischen Experten bei abweichenden Meinungen bestand. Eine Beurteilung des Ansprechens mittels bildgebender Verfahren repräsentiert eine robuste Methode, insbesondere, wenn sie in Verbindung mit einem Review durch einen unabhängigen verblindeten Review erfolgt, wodurch auf Basis dessen ein Hinweis abgeleitet werden kann.

Das PFS ist als Parameter des Tumoransprechens dabei nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Es bildet die Aktivität eines Wirkstoffes gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus auch Aufschluss über die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen direkte Konsequenzen auf die Therapieentscheidungen, welche einem radiologischen Befund nachfolgen. Ein resultierender Therapiewechsel hat für den Patienten weitreichende Konsequenzen, da dies auch mit einem psychologischen Stress des damit verbundenen Therapieversagens einhergeht. Zudem muss sich der Patienten auf neue Behandlungssituationen einstellen, da zum Beispiel die nachfolgende Therapie nicht mehr als orale Therapie verfügbar ist bzw. ein anderweitiges Nebenwirkungsprofil aufweist.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Hinauszögern einer Krankheitsprogression auch unter weiteren Gesichtspunkten von Relevanz, da diese oftmals mit einer Resistenzbildung einhergeht. Bei Einsatz von Osimertinib in der Erstlinie und Auftreten einer Resistenz sind die nachfolgenden, zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten auf eine Chemotherapie beschränkt. Insbesondere wird eine Kreuzresistenz gegenüber allen anderen TKI postuliert, welche weitreichende klinische Implikationen hätte, da nach Therapie mit einem TKI der dritten Generation keine zielgerichteten Behandlungsoptionen mehr zur Verfügung stehen würden. (83) Ein Auftreten einer solchen Kreuzresistenz ist unter der Behandlung mit Dacomitinib nicht bekannt.

In der bereits im 1. Datenschnitt vorliegenden finalen PFS-Analyse trat bei 59,9 % (136/227) der Patienten unter Dacomitinib gegenüber 79,6 % (179/225) der Patienten unter Gefitinib eine Krankheitsprogression auf. Dieser Unterschied ist mit einer Risikoreduktion um 41,1 % statistisch signifikant zugunsten von Dacomitinib (HR = 0,589 (95 %-KI [0,469; 0,739]), $p < 0,0001$), welches eine Krankheitsprogression im Median um 5,5 Monate hinauszögerte.

Durch die Hinauszögerung der Krankheitsprogression unter Dacomitinib sowie mittels einer sorgfältig geplanten Behandlungsstrategie bei der Diagnose, kann den Patienten ein möglichst langer Erhalt einer zielgerichteten Therapie ermöglicht und die Initiierung einer potenziellen nachfolgenden Chemotherapie in der Behandlungsabfolge weiter nach hinten verschoben

werden. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da unspezifische Chemotherapien neben der geringeren Wirksamkeit auch generell schlechter von den Patienten toleriert werden.

Vor diesem Hintergrund ist der demonstrierte Vorteil im PFS für Dacomitinib in der Erstlinienbehandlung von fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC-Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19 gemäß AM-NutzenV als gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu betrachten. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.**

PRO-Endpunkte:

Für die nachfolgend dargestellten PRO-Endpunkte folgt am Ende dieser eine gemeinsame Bewertung und Diskussion der Ergebnisse.

Morbidität: Krankheitsspezifische und lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30/ LC13)

Die patientenberichtete Symptomatik wurde in der Studie ARCHER 1050 anhand des etablierten und validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie seines Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-LC13 erhoben. Die Symptomatik ist ein im Nutzenbewertungsverfahren anerkannter patientenrelevanter Endpunkt und die Symptomkontrolle stellt ein wünschenswertes Ziel bei der Behandlung des NSCLC dar. (25-27) Da aufgrund des unverblindeten Studiendesigns durch die Patientenbewertung der Fragebögen eine potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann, kann für die Symptomatik insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Die Auswertungen der Ereigniszeitanalysen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zuungunsten von Dacomitinib hinsichtlich der Symtpome Übelkeit/ Erbrechen (2. Datenschnitt: HR = 1,410 (95 %-KI [1,079; 1,842]), p = 0,0104), Schmerzen (2. Datenschnitt: HR = 1,271 (95 %-KI [0,998; 1,617]), p = 0,0433), Appetitlosigkeit (2. Datenschnitt: HR = 1,448 (95 %-KI [1,129; 1,858]), p = 0,0027) und Diarrhö (2. Datenschnitt: HR = 2,340 (95 %-KI [1,881; 2,912]), p < 0,0001). Hinsichtlich der Symptome Müdigkeit/ Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dacomitinib und Gefitinib. Mit Ausnahme des Symptoms Übelkeit/ Erbrechen (2. Datenschnitt: HR = 1,436 (95 %-KI [0,930; 2,217]), p = 0,0993) zeigt die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur andauernden Verschlechterung keine abweichenden Ergebnisse zur Primäranalyse.

In Bezug auf die lungenkrebsspezifischen Symtpome gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 ergab sich für die Symptome wunder Mund (2. Datenschnitt: HR = 2,563 (95 %-KI [2,033; 3,231]), p < 0,0001), Dysphagie (2. Datenschnitt: HR = 2,218 (95 %-KI [1,711; 2,876]), p < 0,0001), periphere Neuropathie (2. Datenschnitt: HR = 1,982 (95 %-KI [1,548; 2,538]), p < 0,0001), Alopezie (2. Datenschnitt: HR = 1,552 (95 %-KI [1,212; 1,988]), p = 0,0003) und sonstige Schmerzen (2. Datenschnitt: HR = 1,526 (95 %-KI [1,173; 1,987]),

p = 0,0011) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dacomitinib. Für die Symptome Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Brustschmerzen und Schmerzen in Arm/ Schulter ergaben keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Die Sensitivitätsanalysen der Ereigniszeitanalysen zur andauernden Verschlechterung zeigten keine abweichenden Ergebnisse.

Morbidität: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die EQ-5D VAS ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes. (33-36) Unter Berücksichtigung des unverblindeten Studiendesigns kann eine potenzielle Verzerrung durch Selbsteinschätzung des Patienten nicht ausgeschlossen werden, wodurch insgesamt nur ein Anhaltspunkt abgeleitet werden kann.

In der Primäranalyse der EQ-5D VAS konnte bei 66,1 % der Patienten im Dacomitinib-Arm und bei 57,5 % der Patienten im Gefitinib-Arm eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beobachtet werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Gefitinib (2. Datenschnitt: HR = 1,338 (95 %-KI [1,053; 1,700]), p = 0,0132).

Während die Sensitivitätsanalyse der andauernden Verschlechterung in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten das Ergebnis der Primäranalyse bestätigte, ergab sich unter Einbeziehung aller Studienvisiten im MMRM-Modell kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen (HR = -0,88 (95 %-KI [-5,938; 4,178]), p = 0,733).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzenbewertung und ein Erhalt der Lebensqualität über einen möglichst langen Zeitraum muss eines der wichtigsten Therapieziele in dieser palliativen Therapiesituation sein. Der EORTC QLQ-C30 ist vom G-BA als zuverlässiges und valides Instrument zur Messung der Lebensqualität in der Onkologie anerkannt. (25-27) Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten kann eine potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, weshalb insgesamt aus den Ergebnissen ein Anhaltspunkt abgeleitet werden kann.

Im 2. Datenschnitt ergab sich bei zwei der sechs Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (globaler Gesundheitsstatus: HR = 1,529 (95 %-KI [1,191; 1,964]), p = 0,0006; Rollenfunktion: HR = 1,273 (95 %-KI [1,005; 1,612]), p = 0,0390). In Bezug auf die Funktionsskalen körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion ergaben sich keine Unterschiede.

Innerhalb der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur andauernden Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte neben dem globalen Gesundheitsstatus und der Rollenfunktion noch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gefitinib für die kognitive Funktion (2. Datenschnitt: HR = 1,398 (95 %-KI [1,027; 1,905]), p = 0,0306) und die soziale Funktion (2. Datenschnitt: HR = 1,452 (95 %-KI [1,074; 1,963], p = 0,0130)

festgestellt werden. Allerdings konnte in den supportiven MMRM-Analysen weder für die in der Primäranalyse zugunsten von Gefitinib aufgetretenen Funktionsskalen (globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion) noch für die restlichen Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Zusammenfassende Bewertung der PRO-Endpunkte

Bei zusammenfassender Betrachtung der PRO-Endpunkte, stellt man hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Auftreten der jeweiligen Ereignisse fest, dass eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte überwiegend bzw. insbesondere bei den Ereignissen mit aufgetretenem statistisch signifikanten Unterschied sehr zeitnah nach Initiierung einer Behandlung mit Dacomitinib eintritt. So ist beispielsweise die mediane Zeit bis zur krankheitsspezifischen Symptomatik im Median nach 0,3–3,8 Monaten erreicht. Die Ursache für eine ausgeprägte Symptomatik, allgemeinen Gesundheitszustand oder gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt häufig im Auftreten von unerwünschten Ereignissen begründet, welche sich nachfolgend in der Symptomatik, dem allgemeinen Gesundheitszustand oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln können. So führt das Auftreten von UEs in der ARCHER 1050-Studie bei einem großen Anteil im Dacomitinib-Behandlungsarm zu einer nachfolgenden permanenten Dosisreduktion im Vergleich zu Gefitinib (64,3 % vs. 5,4 %). Da eine permanente Dosisreduktion jedoch erst im Median nach 6,2 Monaten abgeschlossen war, kann sich eine damit einhergehende Verbesserung der Symptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustandes oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht in den Ereigniszeitanalysen widerspiegeln. Auch die durchgeführte Sensitivitätsanalyse einer andauernden Verschlechterung der Symptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustandes oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 10 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Visiten kann eine vorgenommene Dosisreduktion nicht adäquat abbilden, da die Ereignisse sehr frühzeitig eingetreten sind und bis zur Durchführung der Dosisreduktion bereits als andauernd klassifiziert werden konnten. Der Grund hierfür ist, dass zu Beginn der Studie mehrere Visiten über einen kurzen Erhebungszeitraum stattfanden.

Um beurteilen zu können, ob es sich bei den aufgetretenen Effekten um temporäre Verschlechterungen handelt, wurden supportive MMRM-Analysen für alle PRO-Endpunkte dargestellt, die die Erhebung der Symptomatik über den gesamten Studienzeitraum bzw. jede Studienvisite einbezogen. Innerhalb der MMRM-Analysen konnte lediglich beim krankheitsspezifischen Symptom Diarrhö ein statistisch signifikanter Nachteil (LS-MD = 12,10 (95 %-KI [3,499; 20,711]), p = 0,006) beobachtet werden, welcher jedoch nicht von klinischer Relevanz war, da dieser Effekt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von + 0,2 lag (Hedges´g = 0,26 (95 %-KI [0,075; 0,448])).

Hinsichtlich der lungenkrebsspezifischen Symptomatik ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dacomitinib in Bezug auf Schmerzen in Arm/ Schulter (LS-MD = -5,45 (95 %-KI [-10,233; -0,658]), p = 0,026). Auch dieser Unterschied war nicht klinisch relevant (Hedges´g = -0,21 (95 %-KI [-0,400; -0,026])).

Zusammenfassend zeigt sich, dass durch die in der Fachinformation beschriebenen Dosisanpassungen von Dacomitinib das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in ihrer Inzidenz sowie in ihrem Schweregrad handhabbar sind und damit einhergehend eine gute Symptomkontrolle ermöglicht. Unter Berücksichtigung der durchgeführten Analysen kann von einer vergleichbaren Symptomatik, allgemeinen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen werden, wodurch ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Kategorie: Unerwünschte Ereignisse

Neben der erwünschten Wirkung treten im Rahmen von Arzneimitteltherapien auch unerwünschte Wirkungen auf, die die Patienten zusätzlich zu ihrer Erkrankung belasten können. Die Erfassung von UE ist ein wichtiger Bestandteil der Nutzen-Risiko-Abwägung wie auch der Beurteilung des Zusatznutzens eines Arzneimittels. Dadurch, dass die unerwünschten Ereignisse direkt vom Patienten erfahrbar sind, sind diese unmittelbar patientenrelevant. Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dacomitininb wurde mit Zulassung durch die europäische Arzneimittelagentur bestätigt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse von häufigen jeglichen UEs (ohne Einschränkung auf den Schweregrad), schwerwiegenden UEs, UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 sowie UE, die zum Therapieabbruch führen jeweils einschließlich auf Ebene von SOC und PT zusammengefasst und hinsichtlich der Ableitung des Zusatznutzens für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen insgesamt diskutiert.

Eine Darstellung der im Studienbericht prädefinierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse fand lediglich ergänzend statt, da diese überwiegend mit besonderem Fokus auf die Intervention Dacomitinib ausgewählt wurden und keine systematische Auswertung zwischen den beiden Behandlungsarmen erlauben. Eine Betrachtung von systematischen Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen erfolgt im Rahmen der Auswertungen nach SOC und PT, bei denen die prädefinierten UE bei Erreichen der definierten Inzidenzschwellen ebenso erfasst werden. Ausschließlich die UE nach SOC und PT werden in die Zusatznutzenableitung einbezogen und nachfolgend dargestellt.

Basierend auf dem unverblindeten Studiendesign der ARCHER 1050 können Aussagen zur Nutzendimension Nebenwirkungen lediglich als Anhaltspunkt gewertet werden.

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Grundes tritt bei nahezu allen Patienten im Dacomitinib- (99,6 %) bzw. Gefitinib-Behandlungsarm (98,2 %) auf.

SUE traten im 2. Datenschnitt bei 29,1 % der Patienten unter Dacomitinib und 23,2 % der Patienten unter Gefitinib auf. Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Ereigniszeitanalyse (HR = 1,203 (95 %-KI [0,835; 1,735]), p = 0,3206).

Hingegen war bei den UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 ein vermehrtes Auftreten bei den Patienten im Dacomitinib-Arm (64,3 %) im Vergleich zu den Patienten im Gefitinib-Arm (43,8 %) zu beobachten. In Bezug auf die Zeit bis zum ersten CTCAE Grad ≥ 3 Ereignis liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dacomitinib vor (HR = 1,891 (95 %-KI [1,459; 2,450]), p < 0,0001).

Der Anteil an Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, lag im Dacomitinib-Arm bei 18,1 % und im Gefitinib-Arm bei 12,9 %. Folglich ergab sich – trotz eines erhöhten Auftretens an CTCAE Grad ≥ 3 Ereignissen unter Dacomitinib – insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,310 (95 %-KI [0,812; 2,114]), p = 0,2661).

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Zusammenfassend erweist sich Dacomitinib hinsichtlich der Auswertungen der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bei den Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE: HR = 2,699 (95 %-KI [2,168; 3,359]), p < 0,0001; SUE: HR = 3,258 (95 %-KI [1,069; 9,931]), p = 0,0280; CTCAE ≥ 3: HR = 5,574 (95 %-KI [2,482; 12,518]), p < 0,0001), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE: HR = 3,111 (95 %-KI [2,421; 3,997]), p < 0,0001; SUE: HR = 3,407 (95 %-KI [1,258; 9,229]), p = 0,0105; CTCAE ≥ 3: HR = 4,182 (95 %-KI [2,218; 7,886]), p < 0,0001; Abbruch: HR = 9,466 (95 %-KI [1,210; 74,030]), p = 0,0088), Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (UE: HR = 2,267 (95 %-KI [1,826; 2,814]), p < 0,0001; CTCAE ≥ 3: HR = 14,465 (95 %-KI [5,823; 35,935]), p < 0,0001; Abbruch: HR = $8{,}12*10^{7}$ (95 %-KI [0,000; n. e.]), p = 0,0049) und Augenerkrankungen (UE: HR = 2,025 (95 %-KI [1,210; 3,390]), p = 0,0062) als nachteilig. Statistische signifikante Unterschiede zuungunsten von Dacomitinib können dabei über verschiedene Schweregrade beobachtet werden und werden innerhalb der jeweiligen SOC insbesondere durch die *Preferred Terms* Diarrhö (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), Paronychie (Infektionen und parasitäre Erkrankungen) und Dermatitis akneiformis (Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes) verursacht. Während sich innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrotintestinaltrakts neben einer Diarrhö (UE: HR = 3,124 (95 %-KI [2,466; 3,957]), p < 0,0001; SUE: HR = $2{,}88*10^{7}$ (95 %-KI [0,000; n. e.]), p = 0,0280; CTCAE ≥ 3: HR = 10,223 (95 %-KI [2,388; 43,770]), p = 0,0001) zudem ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Stomatitis (UE: HR = 3,402 (95 %-KI [2,353; 4,920]), p < 0,0001) zeigt, kann bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen neben der Paronychie (UE: HR = 5,878 (95 %-KI [4,102; 8,421]), p < 0,0001; CTCAE ≥ 3: HR = 5,818 (95 %-KI [1,704; 19,868]), p = 0,0014) zusätzlich ein Unterschied in Bezug auf das PT Konjunktivits (UE: HR = 4,869 (95 %-KI [2,439; 9,719]), p < 0,0001) beobachtet werden. Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes zeigte sich neben dem PT Dermatitis akneiformis (UE: HR = 2,500 (95 %-KI [1,819; 3,436]), p < 0,0001; CTCAE ≥ 3: HR = $3{,}23*10^{7}$ (95 %-KI [0,000; n. e.]), p < 0,0001) noch ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für jeglichen Schweregrad hinsichtlich einer Alopezie (UE: HR = 2,023 (95 %-KI [1,279; 3,201]), p = 0,0021) und einer trockenen Haut

(UE: HR = 1,740 (95 %-KI [1,160; 2,610]), p = 0,0066). Allerdings konnte gleichzeitig bei diesen Ereignissen beobachtet werden, dass deren Inzidenz über alle Schweregrade nach Dosisadjustierung stark rückgängig war. In Bezug auf die SOC Augenerkrankungen ergab sich der statistisch signifikante Unterschied durch den Zusammenschluss mehrerer Einzelereignisse mit geringer Inzidenz und zeigte sich zudem nicht bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3.

Hinsichtlich der Systemorganklasse Untersuchungen zeigte sich insgesamt ein ausgeglichenes Bild zwischen Dacomitinib und Gefitinib. Da die zugrunde liegenden PTs innerhalb der SOC in ihrer medizinischen Genese sehr unterschiedlich sind, ist eine Betrachtung der einzelnen PTs sinnvoller als die generelle Einbeziehung der SOC Untersuchungen in die Zusatznutzenableitung. Während unter Dacomitinib ein signifikanter Nachteil einer Gewichtsabnahme (PT; UE: HR = 1,802 (95 %-KI [1,198; 2,712]), p = 0,0041) beobachtet werden konnte, ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede bei den PTs Alanin-Aminotransferase erhöht (UE: HR = 0,421 [0,294; 0,602]), p < 0,0001; CTCAE ≥ 3: HR = 0,092 (95 %-KI [0,021; 0,395]), p < 0,0001) und Aspartat-Aminotransferase erhöht (UE: HR = 0,441 (95 %-KI [0,305; 0,638]), p < 0,0001) zugunsten von Dacomitinib.

In Bezug auf die identifizierten Systemorganklassen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums konnte unter Einbeziehung der zugehörigen PTs kein Unterschied zwischen Dacomitinib und Gefitinib festgestellt werden.

Berücksichtigt man, dass die unter Dacomitinib erhöht auftretenden PTs Diarrhö und Dermatitis akneiformis insgesamt einen Anteil von 22,5 % ausmachen und bei Gefitinib lediglich eine Inzidenz von 0,9 % aufweisen, so deutet dies darauf hin, dass diese beiden Ereignisse ebenso Ursache für den Unterschied der übergeordneten unerwünschten Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 (64,3 % vs. 43,8 %) sein können.

Zusammenfassende Bewertung und Diskussion der Ergebnisse in der Kategorie unerwünschte Ereignisse

In der Studie ARCHER 1050 ergab sich auf Ebene der übergeordneten unerwünschten Ereignisse, ohne Differenzierung nach SOC und PT, lediglich für die UE mit CTCAE Grad ≥ 3 ein Nachteil unter Dacomitinib, welcher jedoch gleichzeitig nicht zu einer signifikanten Abbruchrate im Vergleich zu Gefitinib führt.

Hinsichtlich der spezifischen UEs nach SOC und PT zeigten sich insbesondere relevante Nachteile in den klassenspezifischen Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts, von Infektionen sowie der Haut- und des Unterzellhautgewebes. In Bezug auf die Systemorganklasse Untersuchungen heben sich die positiven und negativen Effekte von

Dacomitinib gegenüber Gefitinib insgesamt gegenseitig auf. Während unter Dacomitinib mehr Fälle von Gewichtsabnahmen zu beobachten sind, treten Erhöhungen der Leberwerte (ALT, AST) signifikant seltener unter Dacomitinib auf.

Das normalerweise sehr frühzeitige Auftreten klassentypischer TKI-Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Hautausschlägen oder einer Dermatitis akneiformis, ist bekannt und war in mehreren randomisierten klinischen Studien mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert. (84) Darüber hinaus liegen z. B. für kutane Nebenwirkungen eine klare Empfehlung für ein Behandlungsmanagement vor, welches neben einer prophylaktischen Behandlung ebenfalls auch die Behandlung der akuten Symptomatik beinhaltet. (85)

Auch in der Studie ARCHER 1050 sind die klassentypischen Ereignisse einer Diarrhö, Stomatitis, Paronychie oder auch eine Dermatitis akneiformis unmittelbar mit Beginn der Behandlung unter Dacomitinib aufgetreten. Diese gehörten auch zu den Hauptgründen für eine Dosisreduktion gemäß 1. Datenschnitt: Diarrhö (8,4 %), Stomatitis (2,6 %), Paronychie (16,7 %) und Dermatitis akneiformis (20,3 %). (5) Gegen das erhöhte Auftreten an unerwünschten Ereignissen besteht gemäß Fachinformation die Möglichkeit einer zweistufigen Dosisreduktion. Darüber hinaus enthält diese eine Leitlinie zur Dosisanpassung und Behandlung spezifischer Ereignisse, wie z. B. einer Diarrhö, Nebenwirkungen der Haut sowie weiteren UE. (1)

Die Effektivität der beschriebenen Dosisadjustierungen kann im Rahmen der ARCHER 1050-Studie beobachtet werden, in der 64,3 % eine permanente Dosisreduktion erhalten haben. So zeigte sich, unabhängig vom Schweregrad, ein Rückgang der Inzidenz nach permanenter Dosisreduktion, wie z. B. bei einer Diarrhö (jegliches UE: 89,7 % vor vs. 2,7 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 11,6 % vor vs. 0,7 % nach permanenter Dosisreduktion), einer Dermatitis akneiformis (jegliches UE: 54,1 % vor vs. 0,7 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 17,1 % vor vs. 2,7 % nach permanenter Dosisreduktion) oder einer Paronychie (jegliches UE: 61,0 % vor vs. 14,4 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 9,6 % vor vs. 2,1 % nach permanenter Dosisreduktion) (siehe Tabelle 4-63 und Tabelle 4-71).

Dies verdeutlicht, dass durch die Möglichkeit einer sukzessiven Dosisreduktion die Häufigkeit und der Schweregrad der auftretenden unerwünschten Ereignisse reduziert und kontrolliert werden kann. Zudem sind die auftretenden UEs durch eine supportive medikamentöse Therapie, einschließlich der Vorgaben in der Fachinformation, gut behandelbar (z. B. Diarrhö, trockene Haut, Stomatitis, Dermatiden) und handhabbar.

Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Effektivität der Dosismodifikation darlegen, dass das zu Beginn erhöht auftretende UE-Profil als kontrollierbar und behandelbar einzustufen ist und folglich ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Zusatznutzen in der Gesamtschau

In der Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen, die eine Erstlinientherapie erhalten, ist unter Berücksichtigung der fortbestehenden hohen Mortalität trotz Zulassung zielgerichteter TKI-Therapien, die statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um mediane 7,3 Monate unter Dacomitinib in der Studie ARCHER 1050 besonders hervorzuheben. Diese entspricht gleichzeitig einer klinisch bedeutenden Reduktion des Mortalitätsrisikos um 24,0 % gegenüber Gefitinib, welcher einer der derzeitigen Therapiestandards darstellt. Folglich weist Dacomitinib eine bisher noch nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einem TKI auf.

Zudem zeigt Dacomitinib eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Endpunktes Progressionsfreies Überleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Gefitinib. Somit konnte eine Krankheitsprogression statistisch signifikant um 5,5 Monate hinausgezögert werden, wobei sich unter Dacomitinib eine Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 41,1 % ergab. Klinische Relevanz besitzt die Hinauszögerung der Krankheitsprogression insbesondere vor dem Hintergrund eingangs beschriebener möglicher Resistenzentwicklungen sowie einer geplanten Behandlungsstrategie.

Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren Dacomitinib und Gefitinib unter Berücksichtigung der durchgeführten Analysen insgesamt vergleichbar. Zwar war unter Dacomitinib vereinzelt ein kurzfristiger Anstieg der Symptomatik bzw. eine kurzfristige Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund von unmittelbar nach der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen zu beobachten, jedoch konnten diese durch sukzessive Dosisreduktion kontrolliert werden. So ergaben sich über den zeitlichen Verlauf aller Studienvisiten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Symptomatik (EORTC QLQ-C30/ LC13), dem allgmeinen Gesundheitszustand (EQ-5D) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30). Dabei ist hervorzuheben, dass trotz Dosisreduktionen beim OS und PFS weiterhin ein günstiger Verlauf zu verzeichnen war.

In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse war insbesondere ein erhöhtes Auftreten an vermehrt klassentypischen unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise einer Diarrhö, festzustellen. Diese wiesen gemäß Kaplan-Meier-Kurven vor allem ein sehr frühzeitiges Auftreten nach Behandlungsbeginn unter Dacomitinib auf und waren zudem einer der Hauptgründe für den hohen Anteil (64,3 %) an permanenten Dosisreduktionen. Da diese Ereignisse unmittelbar mit Initiierung der Behandlung aufgetreten sind, spiegeln die Auswertungen maßgeblich die Gründe für eine Dosisreduktion wieder, jedoch nicht deren Entwicklung nach Dosisreduktion. So schreibt die Fachinformation von Dacomitinib genaue Handlungsanweisungen für eine mögliche sukzessive Dosisreduktion vor und legt zudem eine Behandlungsempfehlung sowie ein gesondertes Dosisreduktionsschema für einige spezifisch auftretende UEs dar.

Die Effektivität und Wirksamkeit der beschriebenen Dosisadjustierungen kann im Rahmen der ARCHER 1050-Studie bei Betrachtung des Auftretens an UEs nach durchgeführter Dosisreduktion beobachtet werden. So zeigte sich unabhängig vom Schweregrad ein Rückgang der Inzidenz nach permanenter Dosisreduktion, wie z. B. bei einer Diarrhö (jegliches UE: 89,7 % vor vs. 2,7 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 11,6 % vor vs. 0,7 % nach permanenter Dosisreduktion), einer Dermatitis akneiformis (jegliches UE: 54,1 % vor vs. 0,7 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 17,1 % vor vs. 2,7 % nach permanenter Dosisreduktion) oder einer Paronychie (jegliches UE: 61,0 % vor vs. 14,4 % nach permanenter Dosisreduktion; CTCAE Grad ≥ 3: 9,6 % vor vs. 2,1 % nach permanenter Dosisreduktion) (siehe auch Tabelle 4-63 und Tabelle 4-71). Dies verdeutlicht, dass mittels der in der Fachinformation beschriebenen Dosisadjustierungen eine effektive Möglichkeit zur Reduktion von UEs in ihrer Häufigkeit und in ihrem Schweregrad vorliegt und folglich das Auftreten der UEs kontrollierbar ist. Darüber hinaus sind die auftretenden UEs durch eine supportive medikamentöse Therapie gut behandelbar (z. B. Diarrhö, trockene Haut, Stomatitis, Dermatiden) und es liegen unter anderem für kutane Nebenwirkungen wirksame Empfehlungen eines klaren Behandlungsmanagements auf Basis eines deutschen Expertengremiums vor. (85)

Zusammenfassend zeigt sich, dass Dacomitinib eine sehr gut wirksame Substanz ist, die zum einen das Leben der Patienten deutlich verlängert und zum anderen eine Krankheitsprogression signifikant hinauszögert. Zwar treten unter Dacomitinib anfänglich vermehrt UEs auf, welche jedoch insgesamt handhabbar und kontrollierbar sind und sich über den Studienverlauf vergleichbar mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gefitinib zeigen. Darüber hinaus bietet Dacomitinib ein in der Fachinformation beschriebenes wirksames sukzessives Dosisreduktionsschema, welches eine Reduktion der Inzidenz und des Schweregrades an auftretenden UEs ermöglicht. Dies bestätigt sich zum einen durch die fehlende Signifikanz im kontinuierlichen Verlauf (ergänzende MMRM-Analyse) zur Symptomatik, dem allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum anderen durch eine zur ZVT vergleichbare Abbruchrate aufgrund von UE. Folglich geht eine mögliche Dosisreduktion unter Dacomitinib mit einem deutlich verbesserten Sicherheitsprofil bei gleichbleibender Wirksamkeit (OS und PFS) einher.

In der **Zusammenschau** ergibt sich insbesondere durch die positiven Effekte der Überlebensverlängerung sowie der Hinauszögerung einer Krankheitsprogression bei einem typischen Nebenwirkungsprofil der EGFR-TKI, das mit Dosismodifikationen und unterstützenden Therapien behandelt werden kann, insgesamt ein **Hinweis** für einen **geringen Zusatznutzen** für Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib. Eine sorgfältig geplante Behandlungsstrategie bei der Diagnose kann somit den Patienten im Anwendungsgebiet einen möglichst langen Erhalt einer zielgerichteten Therapie ermöglichen.

Hinsichtlich der Patientenpopulation b) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten) sieht die EMA ebenfalls ein positives Nutzen-

Risiko-Verhältnis, da sie diese Patienten nicht von der Zulassung ausgenommen hat. Dacomitinib bietet also auch für diese Teilpopulation einen Nutzen, der aufgrund der methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung allerdings nicht gezeigt werden kann. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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 4-123: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	gering
Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge)..

RCT

Studie ARCHER 1050

Studienbericht:

Pfizer. Clinical Study Report. ARCHER 1050: A Randomized, Open-Label, Phase 3, Efficacy and Safety Study of Dacomitinib (PF-00299804) Versus Gefitinib for the First Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation(s). Stand: 08.01.2018. 2018. (5)

Pfizer. Report Supplement: Final Analysis of Overall Survival: ARCHER 1050: A Randomized, Open-Label, Phase 3, Efficacy and Safety Study of Dacomitinib (PF-00299804) Versus Gefitinib for the First Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation(s). This report is a supplement to: Study DP312804/A7471050 final report: 30 October 2017. Stand: 20.12.2017. 2017. (51)

Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung:

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zur Wirksamkeit (Efficacy) - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018. (74)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zur Wirksamkeit (Efficacy) - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (54)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part I - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018. (66)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part II - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018. (60)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part III - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018. (61)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part IV - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018. (64)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part I - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (65)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part II – 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (58)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part III – 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (59)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part IV – 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (63)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. MMRM-Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) und ergänzende Analysen zu den Nebenwirkungen – 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (62)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen – 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018. (67)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part I – 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (68)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part II – 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (69)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part III – 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (70)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part IV – 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (71)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part V – 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (72)

Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part VI – 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018. (73)

Studienregistereinträge:

SFJ Pharmaceuticals, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01774721. ARCHER1050: A Study of Dacomitinib vs. Gefitinib in 1st-Line Treatment Of Advanced NSCLC (ARCHER1050) [online]. Stand: 26.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774721 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018. (47)

SFJ LungCancer, Ltd. ICTRP: EUCTR2012-004977-23-ES. ARCHER 1050: A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 3, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DACOMITINIB (PF 00299804) VERSUS GEFITINIB FOR THE FIRST LINE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER IN SUBJECTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) ACTIVATING MUTATION(S) - ARCHER 1050 [online]. Stand: 15.07.2013. URL: https:\\apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004977-23-ES [Zugriff: 20.03.2019]. 2013. (48)

SFJ Pharmaceuticals, Inc. ICTRP: NCT01774721. ARCHER 1050: A Randomized, Open Label Phase 3 Efficacy and Safety Study Of Dacomitinib (PF-00299804) Vs. Gefitinib For The First-Line Treatment Of Locally Advanced or Metastatic NSCLC In Subjects With EGFR Activating Mutations [online]. Stand: 19.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01774721 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018. (49)

SFJ LungCancer, Ltd. EU Clinical Trials Register: 2012-004977-23. ARCHER 1050: A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 3, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DACOMITINIB (PF 00299804) VERSUS GEFITINIB FOR THE FIRST LINE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER IN SUBJECTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) ACTIVATING MUTATION(S). ARCHER 1050: ESTUDIO EN FASE III, ALEATORIZADO, ABIERTO, SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE DACOMITINIB (PF 00299804) FRENTE A GEFITINIB, EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO EN PACIENTES CON MUTACION(ES) ACTIVADORA(S) DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004977-23 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000. (50)

Publikationen:

Wu, Y.-L., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K. et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2017; 18(11): 1454-1466. (53)

Mok, T. S., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K. et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(22): 2244-2250. (52)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Vizimpro 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 15.04.2019]. 2019.

2. 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 (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 17.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf [Zugriff: 29.01.2019]. 2019.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-191. Dacomitinib. Stand: 08.02.2018. 2018.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 18.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf [Zugriff: 23.01.2019]. 2019.

5. Pfizer. Clinical Study Report. ARCHER 1050: A Randomized, Open-Label, Phase 3, Efficacy and Safety Study of Dacomitinib (PF-00299804) Versus Gefitinib for the First Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation(s). Stand: 08.01.2018. 2018.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 29.10.2018]. 2017.

7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [online]. Stand: 05.2007. URL: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf [Zugriff: 02.11.2018]. 2007.

8. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-47.

9. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. [online]. Stand: 13.12.2012. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf [Zugriff: 02.11.2018]. 2012.

10. Ukena, D., Schönfeld, N. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0 – Februar 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. Stand: 02.2018. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_l_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [Zugriff: 15.05.2018]. 2018.

11. Garon, E. B. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2012; 77(3): 475-81.

12. Plunkett, T. A., Chrystal, K. F., Harper, P. G. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. Clinical lung cancer 2003; 5(1): 28-32.

13. Degner, L. F., Sloan, J. A. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. J Pain Symptom Manage 1995; 10(6): 423-31.

14. 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.

15. Stone, A., Harrington, K., Frakes, M., Blank, K., Rajanna, S. et al. EGFR and c-Met Inhibitors are Effective in Reducing Tumorigenicity in Cancer. J Carcinog Mutagen 2014; 5(3): 1-9.

16. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L. 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-160s.

17. Coleman, R. E. Skeletal complications of malignancy. Cancer 1997; 80(8 Suppl): 1588-94.

18. Saad, F., Lipton, A., Cook, R., Chen, Y. M., Smith, M. et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. Cancer 2007; 110(8): 1860-7.

19. Weinfurt, K. P., Li, Y., Castel, L. D., Saad, F., Timbie, J. W. et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2005; 16(4): 579-84.

20. Neragi-Miandoab, S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2006; 54(1): 1-9.

21. Morgensztern, D., Waqar, S., Subramanian, J., Trinkaus, K., Govindan, R. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2012; 7(10): 1485-9.

22. Bridges, J. F. P., Mohamed, A. F., Finnern, H. W., Woehl, A., Hauber, A. B. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2012; 77(1): 224-31.

23. Mühlbacher, A. C., Bethge, S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ 2015; 16(6): 657-70.

24. Nicklasson, M., Bergman, B. Validity, reliability and clinical relevance of EORTC QLQ-C30 and LC13 in patients with chest malignancies in a palliative setting. Qual Life Res 2007; 16(6): 1019-28.

25. 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 - Crizotinib [online]. Stand: 15.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4106/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_TrG.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2016.

26. 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 - Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2017.

27. 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 – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf [Zugriff: 24.09.2018]. 2018.

28. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16(1): 139-44.

29. de Marinis, F., Pereira, J. R., Fossella, F., Perry, M. C., Reck, M. et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2008; 3(1): 30-6.

30. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJufVS). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist [online]. Stand: 05.2017. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html [Zugriff: 24.09.2018]. 2017.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A15-20. Version 1.0 [online]. Stand: 28.08.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-863/2015-09-01_Nutzenbewertung%20IQWiG_Secukinumab.pdf [Zugriff: 18.12.2018]. 2015.

32. Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J. J., von der Schulenburg, J. M. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ 2005; 6(2): 124-30.

33. Bennett, L., Zhao, Z., Barber, B., Zhou, X., Peeters, M. et al. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. Br J Cancer 2011; 105(10): 1495-502.

34. Grutters, J. P. C., Joore, M. A., Wiegman, E. M., Langendijk, J. A., de Ruysscher, D. et al. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. Thorax 2010; 65(10): 903-7.

35. Tromme, I., Devleesschauwer, B., Beutels, P., Richez, P., Leroy, A. et al. Health-related quality of life in patients with melanoma expressed as utilities and disability weights. Br J Dermatol 2014; 171(6): 1443-50.

36. Yang, S., de Souza, P., Alemao, E., Purvis, J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. Br J Cancer 2010; 102(10): 1456-60.

37. 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 03.08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3033/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_BAnz.pdf [Zugriff: 30.10.2018]. 2017.

38. 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 – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 21.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3368/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_BAnz.pdf [Zugriff: 30.10.2018]. 2018.

39. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

40. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. 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. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-76.

41. Bergman, B., Aaronson, N. K., 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. Eur J Cancer 1994; 30A(5): 635-42.

42. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 [online]. Stand: 06.2010. URL: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [Zugriff: 24.09.2018]. 2010.

43. European Medicines Agency (EMA). Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95) [online]. Stand: 03.1994. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Zugriff: 06.11.2018]. 1994.

44. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, Questions and Answers [online]. Stand: 02.2012. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf [Zugriff: 06.11.2018]. 2012.

45. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status [online]. Stand: 2018. URL: http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status [Zugriff: 24.01.2019]. 2018.

46. Kelly, C. M., Shahrokni, A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. Journal of Oncology 2016; 2016: 6186543.

47. SFJ Pharmaceuticals, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01774721. ARCHER1050: A Study of Dacomitinib vs. Gefitinib in 1st-Line Treatment Of Advanced NSCLC (ARCHER1050) [online]. Stand: 26.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774721 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

48. SFJ LungCancer, Ltd. ICTRP: EUCTR2012-004977-23-ES. ARCHER 1050: A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 3, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DACOMITINIB (PF 00299804) VERSUS GEFITINIB FOR THE FIRST LINE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER IN SUBJECTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) ACTIVATING MUTATION(S) - ARCHER 1050 [online]. Stand: 15.07.2013. URL: https:\\apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004977-23-ES [Zugriff: 20.03.2019]. 2013.

49. SFJ Pharmaceuticals, Inc. ICTRP: NCT01774721. ARCHER 1050: A Randomized, Open Label Phase 3 Efficacy and Safety Study Of Dacomitinib (PF-00299804) Vs. Gefitinib For The First-Line Treatment Of Locally Advanced or Metastatic NSCLC In Subjects With EGFR Activating Mutations [online]. Stand: 19.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01774721 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

50. SFJ LungCancer, Ltd. EU Clinical Trials Register: 2012-004977-23. ARCHER 1050: A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 3, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DACOMITINIB (PF 00299804) VERSUS GEFITINIB FOR THE FIRST LINE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER IN SUBJECTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) ACTIVATING MUTATION(S). ARCHER 1050: ESTUDIO EN FASE III, ALEATORIZADO, ABIERTO, SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE DACOMITINIB (PF 00299804) FRENTE A GEFITINIB, EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO EN PACIENTES CON MUTACION(ES) ACTIVADORA(S) DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004977-23 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.

51. Pfizer. Report Supplement: Final Analysis of Overall Survival: ARCHER 1050: A Randomized, Open-Label, Phase 3, Efficacy and Safety Study of Dacomitinib (PF-00299804) Versus Gefitinib for the First Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation(s). This report is a supplement to: Study DP312804/A7471050 final report: 30 October 2017. Stand: 20.12.2017. 2017.

52. Mok, T. S., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K. et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(22): 2244-2250.

53. Wu, Y.-L., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K. et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2017; 18(11): 1454-1466.

54. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zur Wirksamkeit (Efficacy) - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

55. Schuette, W., Schirmacher, P., Eberhardt, W. E., Fischer, J. R., von der Schulenburg, J. M. 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 Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 24(8): 1254-61.

56. Griesinger, F., Hipper, A., Fleitz, A., Sahlmann, J. CRISP. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. AIO-TRK-0315. Interim analysis 2017. Database cut 30.06.2017. 2017.

57. Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., Gautschi, O., Hilbe, W. et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie [online]. Stand: 11.2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html [Zugriff: 15.05.2018]. 2018.

58. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part II - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

59. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part III - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

60. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part II - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018.

61. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part III - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018.

62. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. MMRM-Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) und ergänzende Analysen zu den Nebenwirkungen - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

63. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part IV - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

64. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part IV - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018.

65. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part I - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

66. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu Patient Reported Outcomes (PRO) Part I - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018.

67. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018.

68. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part I - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

69. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part II - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

70. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part III - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

71. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part IV - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

72. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part V - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

73. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zu den Nebenwirkungen Part VI - 2. Datenschnitt (17.02.2017). 2018.

74. Pfizer. Dacomitinib (PF-00299804) - Studie ARCHER 1050. Analysen zur Wirksamkeit (Efficacy) - 1. Datenschnitt (29.07.2016). 2018.

75. Karger PharmaForum. Therapie des NSCLC unter geronto-onkologischen Aspekten: Auch ältere Patienten können von einer modernen Zweifachkombination profitieren [online]. URL: https://www.karger.com/DOI/10.1159/000334042. 2011.

76. Prasse, A., Waller, C., Passlick, B., Müller-Quernheim, J. Lungenkrebs aus Sicht der Inneren Medizin und Chirurgie. Der Radiologe 2010; 50(8): 662-668.

77. Wei, S., Tian, J., Song, X., Wu, B., Liu, L. Causes of death and competing risk analysis of the associated factors for non-small cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Journal of cancer research and clinical oncology 2018; 144(1): 145-155.

78. American Cancer Society. Early Detection, Diagnosis, and Staging. Can Non-Small Cell Lung Cancer Be Found Early? [online]. Stand: 30.05.2018. URL: https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html [Zugriff: 23.01.2019]. 2018.

79. Zappa, C., Mousa, S. A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res 2016; 5(3): 288-300.

80. Lin, J. J., Cardarella, S., Lydon, C. A., Dahlberg, S. E., Jackman, D. M. et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2016; 11(4): 556-65.

81. Paz-Ares, L., Tan, E. H., O'Byrne, K., Zhang, L., Hirsh, V. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2017; 28(2): 270-277.

82. Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 2018; 378(2): 113-125.

83. Sun, J. M., Park, K. Can we define the optimal sequence of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant nonsmall cell lung cancer? Current opinion in oncology 2017; 29(2): 89-96.

84. Wacker, B., Nagrani, T., Weinberg, J., Witt, K., Clark, G. et al. Correlation between Development of Rash and Efficacy in Patients Treated with the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Erlotinib in Two Large Phase III Studies. Clinical Cancer Research 2007; 13(13): 3913-3921.

85. Gutzmer, R., Becker, J. C., Enk, A., Garbe, C., Hauschild, A. et al. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9(3): 195-203.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	*Cochrane*
Suchoberfläche	*The Cochrane Library*
Datum der Suche	20.03.2019
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dacomitinib (word variations have been searched)	58
2	dacomitinibum (word variations have been searched)	0
3	"dacomitinib anhydrous" (word variations have been searched)	0
4	Vizimpro (word variations have been searched)	0
5	PF-299 (word variations have been searched)	2
6	PF-299804 (word variations have been searched)	1
7	"PF 299804" (word variations have been searched)	1
8	PF299804 (word variations have been searched)	5
9	PF-00299804 (word variations have been searched)	15
10	"PF 00299804" (word variations have been searched)	15
11	PF00299804 (word variations have been searched)	1
12	"PF-00299804-03" (word variations have been searched)	0
13	"PF 00299804-03" (word variations have been searched)	0
14	"PF00299804-03" (word variations have been searched)	0
15	"1110813-31-4" (word variations have been searched)	0
16	UNII-2XJX250C20 (word variations have been searched)	0
17	2XJX250C20 (word variations have been searched)	0
18	J-500784 (word variations have been searched)	0
19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	64
20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 in Trials	62

Datenbankname	*Embase®*
Suchoberfläche	*ProQuest® Dialog® Data Star®*
Datum der Suche	20.03.2019
Zeitsegment	*Embase®*: Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity*: Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (*best optimization of sensitivity and specificity*). Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Dacomitinib	868°
S2	dacomitinibum	0°
S3	"dacomitinib anhydrous"	0°
S4	Vizimpro	2°
S5	PF-299	11°
S6	PF-299804	112°
S7	"PF 299804"	112°
S8	PF299804	22°
S9	PF-00299804	271°
S10	"PF 00299804"	271°
S11	PF00299804	29°
S12	PF-00299804-03	0°
S13	"PF 00299804-03"	0°
S14	PF00299804-03	0°
S15	1110813-31-4	714°
S16	UNII-2XJX250C20	0°
S17	2XJX250C20	0°
S18	J-500784	0°
S19	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18	968°
S20	ti(random*) OR ab(random*)	1.398.443*
S21	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	291.048*
S22	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	201.163*
S23	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	369.722*
S24	S20 OR S21 OR S22 OR S23	1.655.675*
S25	S19 AND S24	233°

* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Datenbankname	*MEDLINE®*
Suchoberfläche	*ProQuest® Dialog® Data Star®*
Datum der Suche	20.03.2019
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter *„Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identfying randomized trials in MEDLINE®: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“* aufgebaut und entsprechend auf ProQuest® übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Dacomitinib	147°
S2	dacomitinibum	0°
S3	"dacomitinib anhydrous"	0°
S4	Vizimpro	1°
S5	PF-299	0°
S6	PF-299804	2°
S7	"PF 299804"	2°
S8	PF299804	6°
S9	PF-00299804	96°
S10	"PF 00299804"	96°
S11	PF00299804	12°
S12	PF-00299804-03	0°
S13	"PF 00299804-03"	0°
S14	PF00299804-03	0°
S15	1110813-31-4	0°
S16	UNII-2XJX250C20	0°
S17	2XJX250C20	0°
S18	J-500784	0°
S19	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18	185°
S20	ti(randomized) OR ab(randomized)	562.252*
S21	ti(randomly) OR ab(randomly)	308.156*
S22	ti(placebo) OR ab(placebo)	202.419*
S23	ti(trial)	261.775*
S24	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	186.323*
S25	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	14.762*
S26	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	92.974*
S27	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	478.124*
S28	S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27	1.266.827*

Datenbankname	*MEDLINE®*	
Suchoberfläche	*ProQuest® Dialog® Data Star®*	
Datum der Suche	20.03.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „*Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identfying randomized trials in MEDLINE®: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)*“ aufgebaut und entsprechend auf ProQuest® übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S29	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.559.107*
S30	S28 NOT S29	1.167.505*
S31	S19 AND S30	53°

* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

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), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.03.2019
Suchstrategie	Suche 1: (Dacomitinib OR dacomitinibum OR "dacomitinib anhydrous" OR Vizimpro OR PF-299 OR PF-00299804 OR "PF 00299804" OR PF00299804 OR PF-299804 OR "PF 299804" OR PF299804 OR PF-00299804-03 OR "PF 00299804-03" OR PF00299804-03 OR 1110813-31-4 OR UNII-2XJX250C20) [Other terms]: 45 Suche 2: (2XJX250C20 OR J-500784) [Other terms]: 0
Treffer	45 Studien

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	20.03.2019
Suchstrategie	(Dacomitinib OR dacomitinibum OR "dacomitinib anhydrous" OR Vizimpro OR PF-299 OR PF-00299804 OR "PF 00299804" OR PF00299804 OR PF-299804 OR "PF 299804" OR PF299804 OR PF-00299804-03 OR "PF 00299804-03" OR PF00299804-03 OR 1110813-31-4 OR UNII-2XJX250C20 OR 2XJX250C20 OR J-500784) [All Fields]
Treffer	14 Studien

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	20.03.2019
Suchstrategie	(Dacomitinib OR dacomitinibum OR "dacomitinib anhydrous" OR Vizimpro OR PF-299 OR PF-00299804 OR "PF 00299804" OR PF00299804 OR PF-299804 OR "PF 299804" OR PF299804 OR PF-00299804-03 OR "PF 00299804-03" OR PF00299804-03 OR 1110813-31-4 OR UNII-2XJX250C20 OR 2XJX250C20 OR J-500784) [Intervention]
Treffer	68 Einträge für 50 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.03.2019
Suchstrategie	Suche 1: (Dacomitinib ODER dacomitinibum ODER "dacomitinib anhydrous" ODER Vizimpro ODER PF-299 ODER PF-00299804 ODER "PF 00299804" ODER PF00299804 ODER PF-299804) [Title]: 1 (Dacomitinib ODER dacomitinibum ODER "dacomitinib anhydrous" ODER Vizimpro ODER PF-299 ODER PF-00299804 ODER "PF 00299804" ODER PF00299804 ODER PF-299804) [Active Substance]: 1 (Dacomitinib ODER dacomitinibum ODER "dacomitinib anhydrous" ODER Vizimpro ODER PF-299 ODER PF-00299804 ODER "PF 00299804" ODER PF00299804 ODER PF-299804) [Product name/code]: 1 (Dacomitinib ODER dacomitinibum ODER "dacomitinib anhydrous" ODER Vizimpro ODER PF-299 ODER PF-00299804 ODER "PF 00299804" ODER PF00299804 ODER PF-299804) [Textfelder]: 3 Suche 2: ("PF 299804" ODER PF299804 ODER PF-00299804-03 ODER "PF 00299804-03" ODER PF00299804-03 ODER 1110813-31-4 ODER UNII-2XJX250C20 ODER 2XJX250C20 ODER J-500784) [Title]: 0 ("PF 299804" ODER PF299804 ODER PF-00299804-03 ODER "PF 00299804-03" ODER PF00299804-03 ODER 1110813-31-4 ODER UNII-2XJX250C20 ODER 2XJX250C20 ODER J-500784) [Active Substance]: 0 ("PF 299804" ODER PF299804 ODER PF-00299804-03 ODER "PF 00299804-03" ODER PF00299804-03 ODER 1110813-31-4 ODER UNII-2XJX250C20 ODER 2XJX250C20 ODER J-500784) [Product name/code]: 0 ("PF 299804" ODER PF299804 ODER PF-00299804-03 ODER "PF 00299804-03" ODER PF00299804-03 ODER 1110813-31-4 ODER UNII-2XJX250C20 ODER 2XJX250C20 ODER J-500784) [Textfelder]: 0 Suche 3: 1110813-31-4 [CAS-number]: 0
Treffer	6 Treffer, die sich auf 3 Studien beziehen

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

Patientenpopulation a): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten

Ausschlussgrund: Ausschlusskriterium A7 (Publikationstyp) nicht erfüllt:

1. Hutchinson, L. Lung cancer. Dacomitinib: getting on target after negative ARCHER trial. Nature reviews. Clinical oncology 2015; 12(1): 3.

2. Mok, T., Cheng, Y., Zhou, X., Hyeong Lee, K., Nakagawa, K. et al. Dacomitinib (daco) versus gefitinib (gef) for first-line treatment of advanced NSCLC (ARCHER 1050): Final overall survival (OS) analysis. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(15).

3. Mok, T., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K. et al. Dacomitinib Versus Gefitinib For The First-Line Treatment of Advanced EGFR Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer (ARCHER 1050): A Randomized, Open-Label Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology 2017; 35(15).

4. Mok, T., Nakagawa, K., Rosell, R., Lee, K., Corral, J. et al. Effects of Dose Modifications on the Safety and Efficacy of Dacomitinib for EGFR Mutation-Positive NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 2018; 13(10): S454.

5. Mok, T., Nakagawa, K., Rosell, R., Wu, Y. L., Trygstad, C. et al. Phase III randomized, open label study (ARCHER 1050) of first-line dacomitinib (D) versus gefitinib (G) for advanced (adv) non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation(s). Journal of Clinical Oncology 2013; 31(15).

6. Mok, T. S. K., Nakagawa, K., Rosell, R., Wu, Y., Trygstad, C. et al. Archer 1050: Phase III randomized study of 1st-line dacomitinib (d) vs gefitinib (g) for advanced (ADV) non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients (PTS) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation(S). Lung Cancer 2013; 80: S39-S40.

7. Mok, T. S. K., Nakagawa, K., Rosell, R., Wu, Y. L., Trygstad, C. et al. Phase 3 randomized study (Archer 1050) of 1st-line dacomitinib vs gefitinib for advanced NSCLC with EGFR mutation(S). Annals of Oncology 2013; 24: ix44.

8. Nakagawa, K., Mok, T. S. K., Wu, Y.-L., Rosell, R., Tsuji, F. et al. ARCHER 1050: First-line dacomitinib vs gefitinib for advanced NSCLC in patients with EGFR activating mutation(s). Annals of Oncology 2015; 26: vii82.

9. Nakagawa, K., Ohyanagi, F., Kato, T., Takahashi, T., Kaneda, H. et al. Dacomitinib versus gefitinib for first-line treatment of advanced EGFR+ NSCLC in Japanese Patients (ARCHER 1050). Journal of thoracic oncology. Conference: 18th world conference on lung cancer of the international association for the study of lung cancer, IASLC 2017. Japan 2017; 12(11 Supplement 2): S2229-S2230.

10. Ou, S.-H. I., Soo, R. A. Dacomitinib in lung cancer: A "lost generation" EGFR tyrosine-kinase inhibitor from a bygone era? Drug Design, Development and Therapy 2015; 9: 5641-5653.

11. Wu, Y., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K. et al. First-line dacomitinib versus gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer with EGFR mutation subgroups. Journal of thoracic oncology. Conference: 18th world conference on lung cancer of the international association for the study of lung cancer, IASLC 2017. Japan 2017; 12(11 Supplement 2): S1754.

Patientenpopulation b): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinienbehandlung erhalten

Ausschlussgrund: Ausschlusskriterium A1 (Patientenpopulation) nicht erfüllt:

11. Wu, Y., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K. et al. First-line dacomitinib versus gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer with EGFR mutation subgroups. Journal of thoracic oncology. Conference: 18th world conference on lung cancer of the international association for the study of lung cancer, IASLC 2017. Japan 2017; 12(11 Supplement 2): S1754.

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

Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1			
(1)	DACOMINT14	ClinicalTrials.gov: NCT02268747	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ClinicalTrials.gov: NCT02268747. Efficacy and Safety of Dacomitinib in the Treatment of Skin Squamous Cell Cancer [online]. Stand: 04.07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268747 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(2)		EU Clinical Trials Register: 2014-002175-28	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. EU Clinical Trials Register: 2014-002175-28. Efficacy and safety of single agent pan-HER inhibitor Dacomitinib in the treatment of locally advanced unresectable or metastatic squamous cell cancer of the skin or with clinical contraindication to surgery. Studio sull'efficacia e la sicurezza di Dacomitinib, inibitore pantirosinchinasico del recettore del fattore di crescita epidermico (HER), nel trattamento del tumore squamocellulare della pelle localmente avanzato non resecabile o metastatico o con controindicazione clinica alla chirurgia [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002175-28 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(3)		ICTRP: NCT02268747	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ICTRP: NCT02268747. Efficacy and Safety of Single Agent Pan-HER Inhibitor Dacomitinib in the Treatment of Locally Advanced Unresectable or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Skin or With Clinical Contraindication to Surgery [online]. Stand: 21.07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268747 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(4)		ICTRP: EUCTR2014-002175-28-IT	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. ICTRP: EUCTR2014-002175-28-IT. Efficacy and safety of single agent pan-HER inhibitor Dacomitinib in the treatment of locally advanced unresectable or metastatic squamous cell cancer of the skin or with clinical contraindication to surgery [online]. Stand: 26.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002175-28-IT [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(5)	A7471051	ClinicalTrials.gov: NCT02097433	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02097433. Dacomitinib (PF-00299804) Pharmacokinetics In Chinese Healthy Volunteers [online]. Stand: 03.10.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097433 [Zugriff: 20.03.2019]. 2014.
(6)		ICTRP: NCT02097433	Pfizer. ICTRP: NCT02097433. A Phase 1 Open-label Study To Characterize The Pharmacokinetics Of A Single 45 Mg Oral Dose Of Dacomitinib (Pf-00299804) In Healthy Chinese Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097433 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(7)	130418	ClinicalTrials.gov: NCT02047747	Piccioni, D. ClinicalTrials.gov: NCT02047747. A Phase II Study of Dacomitinib in Progressive Brain Metastases [online]. Stand: 22.09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047747 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(8)		ICTRP: NCT02047747	Piccioni, D. ICTRP: NCT02047747. A Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Central Nervous System (CNS) Pharmacokinetics of the HER Family Inhibitor Dacomitinib in Progressive Brain Metastases [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047747 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(9)	M13DAP	ClinicalTrials.gov: NCT02039336	The Netherlands Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02039336. Dacomitinib Plus PD-0325901 in Advanced KRAS Mutant NSCLC (M13DAP) [online]. Stand: 27.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039336 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(10)		EU Clinical Trials Register: 2013-003299-10	The Netherlands Cancer Institute. EU Clinical Trials Register: 2013-003299-10. Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive non-small cell lung cancer. Fase I/II studie met de combinatie van dacomitinib en PD-0325901 bij gemetastaseerd KRAS mutatie positief niet-kleincellig long kanker [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003299-10 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(11)		ICTRP: NCT02039336	The Netherlands Cancer Institute. ICTRP: NCT02039336. Phase I/II Study With the Combination of Dacomitinib and PD-0325901 in Metastatic KRAS Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039336 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(12)	M13DAP (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2013-003299-10-NL	The Netherlands Cancer Institute. ICTRP: EUCTR2013-003299-10-NL. Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive non-small cell lung cancer - Phase I/II study with dacomitinib + PD-0325901 in advanced KRAS NSCLC [online]. Stand: 15.10.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003299-10-NL [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(13)	CECOG/ NSCLC.1.1.001	ClinicalTrials.gov: NCT01918761	Central European Cooperative Oncology Group. ClinicalTrials.gov: NCT01918761. Dacomitinib + Pemetrexed for Patients With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 25.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918761 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(14)		ICTRP: NCT01918761	Central European Cooperative Oncology Group. ICTRP: NCT01918761. Dacomitinib + Pemetrexed for Patients With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): a Phase I Trial to Identify a Dose of Dacomitinib in Combination With Pemetrexed That is Safe and Tolerated as Determined by the Incidence of DLT [online]. Stand: 02.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01918761 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(15)	A7471046	ClinicalTrials.gov: NCT01796327	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01796327. A Study To Assess Absorption Of Study Drug Dacomitinib (PF-00299804), Given As An Oral Tablet Compared To An Intravenous Infusion In Healthy Volunteers [online]. Stand: 08.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796327 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(16)		ICTRP: NCT01796327	Pfizer. ICTRP: NCT01796327. A Phase 1, Single Dose, Fixed Sequence Study To Estimate The Absolute Bioavailability Of Dacomitinib (PF-00299804) By Comparing Oral To Intravenous Administration In Healthy Volunteers [online]. Stand: 19.10.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796327 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(17)	XDC-001	ClinicalTrials.gov: NCT01737008	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT01737008. Dacomitinib Plus Radiotherapy, With and Without Cisplatin in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. Stand: 13.06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01737008 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(18)		ICTRP: NCT01737008	University Health Network, Toronto. ICTRP: NCT01737008. Phase I Trial of Dacomitinib Concomitant With Radiotherapy With and Without Cisplatin in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. Stand: 20.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01737008 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(19)	HER-Uro01	ClinicalTrials.gov: NCT01728233	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ClinicalTrials.gov: NCT01728233. Dacomitinib (PF-00299804) in Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Penis (HER-Uro01) [online]. Stand: 09.03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728233 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(20)		EU Clinical Trials Register: 2012-003590-25	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. EU Clinical Trials Register: 2012-003590-25. Phase II study of the Pan-HER inhibitor Dacomitinib (PF-00299804) for patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003590-25 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(21)		ICTRP: NCT01728233	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ICTRP: NCT01728233. Phase II Study of the Pan-HER Inhibitor Dacomitinib (PF-00299804) for Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Penis. [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01728233 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(22)		ICTRP: EUCTR2012-003590-25-IT	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. ICTRP: EUCTR2012-003590-25-IT. Phase II study of the Pan-HER inhibitor Dacomitinib (PF-00299804) for patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis - HER-URO01 [online]. Stand: 07.10.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003590-25-IT [Zugriff: 20.03.2019]. 2013.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(23)	A7471015	ClinicalTrials.gov: NCT01702506	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01702506. Evaluation Of The Potential Effect That The Administration Of Food Or Antacid Medication May Have In The Oral Absorption Of Dacomitinib (PF-00299804) [online]. Stand: 18.12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702506 [Zugriff: 20.03.2019]. 2013.
(24)		ICTRP: NCT01702506	Pfizer. ICTRP: NCT01702506. Phase 1 Three Period Crossover Study To Evaluate The Effect Of Food And Antacids On The Pharmacokinetics, Safety & Tolerability Of PF-299,804 In Healthy Volunteers Who Have Received PF-299,804 [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702506 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(25)	4-2012-0014	ClinicalTrials.gov: NCT01608022	Yonsei University. ClinicalTrials.gov: NCT01608022. A Phase II Trial of PF-00299804 in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus [online]. Stand: 07.09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608022 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(26)		ICTRP: NCT01608022	Yonsei University. ICTRP: NCT01608022. A Phase II Trial of PF-00299804 in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus [online]. Stand: 19.09.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01608022 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(27)	A7471018	ClinicalTrials.gov: NCT01571388	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01571388. A Study To Compare Pharmacokinetics Of Dacomitinib (PF-00299804) Between Healthy Subjects And Subjects With Mild And Moderate Hepatic Impairment [online]. Stand: 18.12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571388 [Zugriff: 20.03.2019]. 2013.
(28)		ICTRP: NCT01571388	Pfizer. ICTRP: NCT01571388. A Phase 1 Study To Evaluate The Single Dose Pharmacokinetics Of Dacomitinib (PF-00299804) In Subjects With Impaired Hepatic Function [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01571388 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(29)	GEINO-11	ClinicalTrials.gov: NCT01520870	Grupo Español de Investigación en Neurooncología. ClinicalTrials.gov: NCT01520870. Safety and Efficacy of PF-299804 (Dacomitinib), a Pan-HER Irreversible Inhibitor, in Patients With Recurrent Glioblastoma With EGFR Amplification or Presence of EGFRvIII Mutation. A Phase II CT [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520870 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(30)		EU Clinical Trials Register: 2011-004671-37	GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACION EN NEUROONCOLOGIA. EU Clinical Trials Register: 2011-004671-37. Phase II pilot, prospective, open label, multicenter Clinical Trial, to evaluate the safety and efficacy of PF299804, a pan-HER irreversible inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma with EGFR amplification or presence of EGFRvIII mutation. Ensayo Clínico Fase II piloto, abierto, multicéntrico y prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de PF299804, un inhibidor pan-HER irreversible, en pacientes con glioblastoma recurrente con amplificación de EGFR o presencia de la mutación EGFRvIII [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004671-37 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(31)		ICTRP: NCT01520870	Grupo Español de Investigación en Neurooncología. ICTRP: NCT01520870. Phase II Pilot, Prospective, Open Label, Multicenter CT, to Evaluate the Safety and Efficacy of PF299804, a Pan-HER Irreversible Inhibitor, in Patients With Recurrent Glioblastoma With EGFR Amplification or Presence of EGFRvIII Mutation [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520870 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(32)		ICTRP: EUCTR2011-004671-37-ES	GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACION EN NEUROONCOLOGIA. ICTRP: EUCTR2011-004671-37-ES. Phase II pilot, prospective, open label, multicenter Clinical Trial, to evaluate the safety and efficacy of PF299804, a pan-HER irreversible inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma with EGFR amplification or presence of EGFRvIII mutation [online]. Stand: 11.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004671-37-ES [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(33)	WS1544542/Pan-HER-GT-001	ClinicalTrials.gov: NCT01484847	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT01484847. A Study of PF-00299804 When Given Through a Feeding Tube in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [online]. Stand: 10.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484847 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(34)		ICTRP: NCT01484847	University Health Network, Toronto. ICTRP: NCT01484847. Pharmacokinetic Assessment of PF-00299804 in Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Following Administration Through a Gastrojejunostomy Feeding Tube [online]. Stand: 03.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484847 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(35)	4-2011-0434	ClinicalTrials.gov: NCT01449201	Yonsei University. ClinicalTrials.gov: NCT01449201. PF-00299804 in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [online]. Stand: 30.09.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449201 [Zugriff: 20.03.2019]. 2014.
(36)		ICTRP: NCT01449201	Yonsei University. ICTRP: NCT01449201. Phase II Trial of PF-00299804 in Patients With Metastatic/Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) After Failure of Platinum-containing Therapy [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449201 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(37)	B2151002	ClinicalTrials.gov: NCT01920061	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01920061. A Study Of PF-05212384 In Combination With Other Anti-Tumor Agents and in Combination With Cisplatin in Patients With Triple Negative Breast Cancer in an Expansion Arm (TNBC) [online]. Stand: 25.12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920061 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(38)		ICTRP: NCT01920061	Pfizer. ICTRP: NCT01920061. A Phase 1b Open-label Three-arm Multi-center Study To Assess The Safety And Tolerability Of Pf-05212384 (pi3k/Mtor Inhibitor) In Combination With Other Anti-tumor Agents [online]. Stand: 26.11.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920061 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(39)	110250	ClinicalTrials.gov: NCT01441128	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01441128. -02341066 and PF-00299804 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 19.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441128 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(40)		ICTRP: NCT01441128	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT01441128. A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Combined Oral C-Met/ALK Inhibitor (PF-02341066) and Pan-Her Inhibitor (PF-0299804) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441128 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(41)	ARCHER 1009	ClinicalTrials.gov: NCT01360554	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01360554. ARCHER 1009 : A Study Of Dacomitinib (PF-00299804) Vs. Erlotinib In The Treatment Of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (ARCHER 1009) [online]. Stand: 24.05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01360554 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(42)		EU Clinical Trials Register: 2010-022656-22	Pfizer, S.L.U. EU Clinical Trials Register: 2010-022656-22. A randomized double blind phase 3 efficacy and safety study of PF-00299804 versus erlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer following progression after, or intolerance to, at least one prior chemotherapy. Estudio en fase 3, aleatorizado y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad de PF-00299804 frente a erlotinib en el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico avanzado tras la progresión durante al menos una quimioterapia previa o en caso de intolerancia. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022656-22 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(43)		ICTRP: NCT01360554	Pfizer. ICTRP: NCT01360554. Archer 1009:a Randomized, Double Blind Phase 3 Efficacy And Safety Study Of Pf-00299804 (Dacomitinib) Versus Erlotinib For The Treatment Of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Following Progression After, Or Intolerance To, At Least One Prior Chemotherapy [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01360554 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(44)	ARCHER 1009 (Fortsetzung)	ICTRP: CTRI/2012/03/002486	Pfizer Limited. ICTRP: CTRI/2012/03/002486. A Randomized, Double-Blind Phase 3 Study Of PF-00299804, A Pan-Her Inhibitor, Vs. Erlotinib For The Treatment Of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Following Progression After, Or Intolerance To, At Least One Prior Chemotherapy - ARCHER 1009 [online]. Stand: 14.01.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002486 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(45)		PharmNet.Bund: EUCTR2010-022656-22	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2010-022656-22. ARCHER 1009: A RANDOMIZED DOUBLE BLIND PHASE 3 EFFICACY AND SAFETY STUDY OF PF-00299804 (DACOMITINIB) VERSUS ERLOTINIB FOR THE TREATMENT OF ADVANCEDNON-SMALL CELL LUNG CANCER FOLLOWING PROGRESSION AFTER, OR INTOLERANCE TO, AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(46)	A7471021	ClinicalTrials.gov: NCT01318031	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01318031. Study To Investigate The Potential Drug Drug Interaction (DDI) Between PF-00299804 And Paroxetine In Healthy Subjects [online]. Stand: 22.06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318031 [Zugriff: 20.03.2019]. 2012.
(47)		ICTRP: NCT01318031	Pfizer. ICTRP: NCT01318031. Phase 1 Single Dose Open Label Study To Investigate The Potential DDI Between PF-00299804 And Paroxetine In Healthy Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01318031 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(48)	A7471022	ClinicalTrials.gov: NCT01313793	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01313793. A Bioequivalence (BE) Study Comparing The Commericializable And Clinical Formulations Of PF-00299804 [online]. Stand: 28.06.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313793 [Zugriff: 20.03.2019]. 2011.
(49)		ICTRP: NCT01313793	Pfizer. ICTRP: NCT01313793. A Phase 1 Open-Label Study Of Pf-00299804 In Healthy Volunteers To Demonstrate The Bioequivalence Of The Proposed Commercializable Formulation Administered As One 45-Mg Tablet Relative To Three 15-Mg Clinical Formulation Tablets [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01313793 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(50)	H-1004-031-315	ClinicalTrials.gov: NCT01152853	Seoul National University Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT01152853. PF-00299804 Monotherapy in Patients With HER-2 Positive Advance Gastric Cancer (PF299804-AGC) [online]. Stand: 20.11.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01152853 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(51)		ICTRP: NCT01152853	Seoul National University Hospital. ICTRP: NCT01152853. A Phase II Open Label Trial of PF-00299804 Monotherapy in Patients With HER-2 Positive Advance Gastric Cancer After Failure of At Least One Prior Chemotherapy Regimen [online]. Stand: 07.12.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01152853 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(52)	WS590266	ClinicalTrials.gov: NCT01116843	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT01116843. Study to Assess Biomarkers in Patients With Resectable Oral Cavity Cancer Randomized to Receive Preoperative Treatment [online]. Stand: 10.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116843 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(53)		ICTRP: NCT01116843	University Health Network, Toronto. ICTRP: NCT01116843. A Preoperative Window of Opportunity Study to Assess the Modulation of Biomarkers in the Primary Tumor Site of Patients With Resectable Oral Cavity Cancer (OCC) Randomized to Receive Preoperative Treatment With PF-00299804 [online]. Stand: 03.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116843 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(54)	09-468	ClinicalTrials.gov: NCT01112527	Massachusetts General Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT01112527. PF-00299804 in Adult Patients With Relapsed/Recurrent Glioblastoma [online]. Stand: 16.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112527 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(55)		ICTRP: NCT01112527	Massachusetts General Hospital. ICTRP: NCT01112527. An Open-Label, Phase 2 Trial of Orally Administered PF-00299804 in Adult Patients With Relapsed/Recurrent Glioblastoma (GBM) [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01112527 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(56)	A7471020	ClinicalTrials.gov: NCT01034748	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01034748. A Radiolabeled Mass Balance Study Of [14C]PF-00299804 In Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 12.03.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034748 [Zugriff: 20.03.2019]. 2010.
(57)		ICTRP: NCT01034748	Pfizer. ICTRP: NCT01034748. A Phase One Open-Label Single-Radiolabeled Dose Study To Investigate The Absorption, Metabolism And Excretion Of [14C]PF-00299804 in Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034748 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(58)	BR26	ClinicalTrials.gov: NCT01000025	NCIC Clinical Trials Group. ClinicalTrials.gov: NCT01000025. PF-00299804 in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Not Responded to Standard Therapy for Advanced or Metastatic Cancer [online]. Stand: 12.08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000025 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(59)		EU Clinical Trials Register: 2009-016509-41	WWCR, WORLDWIDE CLINICAL RESEARCH. EU Clinical Trials Register: 2009-016509-41. A double-blind placebo controlled randomized trial of PF-804 in patients with incurable stage IIIB/IV non-small cell lung cancer after failure of standard therapy for advanced or metastatic disease. Studio doppio-cieco, controllato vs placebo, randomizzato, su PF-804 in pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule incurabile stadio IIIB/IV, dopo fallimento della terapia standard per la malattia avanzata o metastatica. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016509-41 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(60)		ICTRP: NCT01000025	NCIC Clinical Trials Group. ICTRP: NCT01000025. A Double Blind Placebo Controlled Randomized Trial of PF-804 in Patients With Incurable Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Standard Therapy for Advanced or Metastatic Disease [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000025 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(61)		ICTRP: EUCTR2009-016509-41-IT	WWCR, WORLDWIDE CLINICAL RESEARCH. ICTRP: EUCTR2009-016509-41-IT. A double-blind placebo controlled randomized trial of PF-804 in patients with incurable stage IIIB/IV non-small cell lung cancer after failure of standard therapy for advanced or metastatic disease. [online]. Stand: 08.12.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016509-41-IT [Zugriff: 20.03.2019]. 2014.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(62)	A7471039	ClinicalTrials.gov: NCT00999817	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00999817. A Pharmacokinetic (PK) Study Of PF-00299804 And Dextromethorphan In Healthy Volunteers [online]. Stand: 07.01.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999817 [Zugriff: 20.03.2019]. 2010.
(63)		ICTRP: NCT00999817	Pfizer. ICTRP: NCT00999817. An Open Label Phase 1, Randomized Cross Over Trial To Estimate The Effect Of PF- 00299804 On The Pharmacokinetics Of Dextromethorphan In Healthy Volunteers [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00999817 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(64)	A7471031	ClinicalTrials.gov: NCT00971191	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00971191. A Study In Patients Who Will Undergo Surgical Removal Of Non-Small Cell Lung Cancer To Evaluate Molecular Changes That Occur In Tumor Tissue After Short Term Exposure To PF-00299804 [online]. Stand: 22.06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971191 [Zugriff: 20.03.2019]. 2012.
(65)		ICTRP: NCT00971191	Pfizer. ICTRP: NCT00971191. A Presurgical Study To Evaluate Molecular Changes That Occur In Human Non-Small Cell Lung Cancer Tissue After Short Term Exposure To PF-00299804 [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971191 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(66)	A7471005	ClinicalTrials.gov: NCT00783328	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00783328. A Study Of PF-00299804 In Patients In Japan With Advanced Malignant Solid Tumors [online]. Stand: 27.06.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783328 [Zugriff: 20.03.2019]. 2011.
(67)		ICTRP: NCT00783328	Pfizer. ICTRP: NCT00783328. A Clinical Phase 1 Safety And Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study Of PF-00299804 In Patients In Japan With Advanced Malignant Solid Tumors [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783328 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(68)	A7471028	ClinicalTrials.gov: NCT00769067	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00769067. A Randomized Trial Of PF-00299804 Taken Orally Versus Erlotinib Taken Orally For Treatment Of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After One Or Two Prior Chemotherapy Regimen [online]. Stand: 07.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769067 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(69)		EU Clinical Trials Register: 2008-005235-14	Pfizer, S.A. EU Clinical Trials Register: 2008-005235-14. Ensayo en fase 2 aleatorizado de PF-00299804 frente a erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia previa. A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF PF 00299804 VERSUS ERLOTINIB FOR THE TREATMENT OF ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER AFTER FAILURE OF AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005235-14 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(70)		ICTRP: NCT00769067	Pfizer. ICTRP: NCT00769067. A Randomized Phase 2 Trial Of Pf-00299804 Versus Erlotinib For The Treatment Of Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Failure Of At Least One Prior Chemotherapy Regimen [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00769067 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(71)	A7471027	ClinicalTrials.gov: NCT00768664	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00768664. Open-Label Trial Of Oral PF-00299804 By Continuous Dosing In Patients With Recurrent Or Metastatic Head And Neck Squamous Cell Cancer [online]. Stand: 07.06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768664 [Zugriff: 20.03.2019]. 2012.
(72)		ICTRP: NCT00768664	Pfizer. ICTRP: NCT00768664. Clinical Phase 2 Multicenter Trial Of PF-00299804 In Patients With Recurrent Or Metastatic Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768664 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(73)	A7471014	ClinicalTrials.gov: NCT00728468	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00728468. A Study To Test The Impact Of PF- 00299804 On How The Body Handles Dextromethorphan In Cancer Patients [online]. Stand: 02.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728468 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(74)		ICTRP: NCT00728468	Pfizer. ICTRP: NCT00728468. A Phase 1 Open Label, Single Arm Trial To Evaluate The Effect Of Pf-00299804 On The Pharmacokinetics Of Dextromethorphan In Patients With Advanced Malignant Solid Tumors [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00728468 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(75)	A7471004	ClinicalTrials.gov: NCT00728390	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00728390. A Safety And Efficacy Study Of The Combination Of Oral PF-00299804 And Intravenous CP-751,871 Given Every 3 Weeks [online]. Stand: 08.10.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728390 [Zugriff: 20.03.2019]. 2013.
(76)		ICTRP: NCT00728390	Pfizer. ICTRP: NCT00728390. Phase 1 Targeted Combination Trial Of PF-00299804 And CP-751,871 In Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00728390 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(77)	A7471003	ClinicalTrials.gov: NCT00553254	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00553254. Trial Of PF-00299804 In Patients With Advanced Refractory Lung Cancer [online]. Stand: 08.08.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553254 [Zugriff: 20.03.2019]. 2014.
(78)		ICTRP: NCT00553254	Pfizer. ICTRP: NCT00553254. A Phase 1/2, Open Label, Single Arm Trial To Determine The Recommended Phase 2 Dose And Evaluate The Efficacy Of Pf 00299804 In Patients In Korea With Kras Wild Type Advanced NSCLC, Which Is Refractory To Chemotherapy And Erlotinib Or Gefitinib [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00553254 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(79)	A7471002	ClinicalTrials.gov: NCT00548093	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00548093. PF-00299804 As A Single Agent, In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Chemotherapy And Erlotinib [online]. Stand: 07.06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548093 [Zugriff: 20.03.2019]. 2012.
(80)		ICTRP: NCT00548093	Pfizer. ICTRP: NCT00548093. A Phase 2, Open Label, Two Arm Trial To Evaluate The Efficacy Of PF-00299804 In Patients With Advanced NSCLC After Failure Of At Least One Prior Chemotherapy And Erlotinib [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00548093 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(81)	A7471001	ClinicalTrials.gov: NCT00225121	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00225121. Study To Evaluate The Safety, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of PF-00299804 In Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 21.12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225121 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(82)		ICTRP: NCT00225121	Pfizer. ICTRP: NCT00225121. A Phase 1 Study To Evaluate The Safety, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of 2 Dosing Schedules Of PF-00299804 In Patients With Advanced Malignant Solid Tumors [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00225121 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(83)	4-2014-0432	ClinicalTrials.gov: NCT02353936	Yonsei University. ClinicalTrials.gov: NCT02353936. A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus [online]. Stand: 11.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353936 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(84)	CO-1686-008	EU Clinical Trials Register: 2011-005215-86	Clovis Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-005215-86. A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of Oral CO-1686 in Patients with Previously Treated Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(85)	CO-1686-019 (TIGER-2)	EU Clinical Trials Register: 2013-005532-23	Clovis Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-005532-23. TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). TIGER-2: Eine multizentrische, offene Studie der Phase 2 zur Sicherheit und Wirksamkeit von oral verabreichtem CO 1686 als Zweitlinientherapie mit einem auf EGFR gerichteten Tyrosinkinasehemmer bei Patienten mit EGFR-mutiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005532-23 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(86)		PharmNet.Bund: EUCTR2013-005532-23	Clovis Oncology, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2013-005532-23. TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). TIGER-2: Eine multizentrische, offene Studie der Phase 2 zur Sicherheitund Wirksamkeit von oral verabreichtem CO 1686 als Zweitlinientherapiemit einem auf EGFR gerichteten Tyrosinkinasehemmer bei Patienten mitEGFR-mutiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell LungCancer, NSCLC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(87)	ETOP10-16 (BOOSTER)	EU Clinical Trials Register: 2016-002029-12	ETOP (European Thoracic Oncology Platform). EU Clinical Trials Register: 2016-002029-12. A randomised phase II trial of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second-line treatment in stage IIIb-IVb NSCLC with confirmed EGFRm and T790M. “Ensayo clínico aleatorizado Fase II de terapia combinada de osimertinib y bevacizumab frente al uso de osimertinib en monoterapia como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico estadío IIIb-IVb con EGFRm y T790M confirmadas” [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002029-12 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(88)	CL1-49076-003	EU Clinical Trials Register: 2015-002646-31	Laboratorios Servier S. L. EU Clinical Trials Register: 2015-002646-31. Phase I/II study of oral administration of S 49076 given in combination with gefitinib in patients with EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer who have progressed after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitor. Estudio de fase I/II con S49076 oral administrado en combinación con gefitinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con mutación del EGFR que han progresado tras tratamiento con un inhibidor de la tirosina kinasa del EGFR [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002646-31 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(89)		PharmNet.Bund: EUCTR2015-002646-31	Institut de Recherche International Servier. PharmNet.Bund: EUCTR2015-002646-31. Phase I/II study of oral administration of S 49076 given in combination with gefitinib in patients with EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer who have progressed after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitor [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(90)	4-2017-1193	ClinicalTrials.gov: NCT03770988	Yonsei University. ClinicalTrials.gov: NCT03770988. A Trial to Evaluate the Efficacy of Poziotinib, Pan HER Inhibitor in Recurrent/Metastatic Esophageal Cancer (R/M ESCC) [online]. Stand: 22.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770988 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(91)	18-341	ClinicalTrials.gov: NCT03755102	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03755102. A Study of Dacomitinib in Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancer Previously Treated With Osimertinib [online]. Stand: 27.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755102 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(92)		ICTRP: NCT03755102	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT03755102. A Pilot Study of Dacomitinib for Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancers With Disease Progression on Osimertinib [online]. Stand: 10.12.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755102 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(93)	A7471055	ClinicalTrials.gov: NCT02382796	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02382796. A Rollover Protocol of Dacomitinib For Patients In Japan [online]. Stand: 03.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382796 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(94)		ICTRP: NCT02382796	Pfizer. ICTRP: NCT02382796. Treatment Access Protocol For Patients Previously Treated With Dacomitinib On A Clinical Trial In Japan [online]. Stand: 16.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382796 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(95)	A7471058	ClinicalTrials.gov: NCT03865446	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03865446. Evaluate Severe Hepatic Impairment on Dacomitinib PK [online]. Stand: 06.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865446 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(96)		ICTRP: NCT03865446	Pfizer. ICTRP: NCT03865446. A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Parallel-Group Study to Evaluate the Plasma Pharmacokinetics and Safety of Dacomitinib in Participants With Severely Impaired Hepatic Function Relative to Participants With Normal Hepatic Function [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03865446 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
Ausschlussgrund A2			
(97)	CEGF816X2101	EU Clinical Trials Register: 2013-004482-14	Novartis Pharma Services AG. EU Clinical Trials Register: 2013-004482-14. A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut–TKI EGF816,administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004482-14 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(98)	CO-1686-022 (TIGER-1)	EU Clinical Trials Register: 2014-000370-19	Clovis Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-000370-19. 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) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A2 (Fortsetzung)			
(99)	18-411	ClinicalTrials.gov: NCT03810807	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03810807. Study of Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Advanced EGFR Mutant Lung Cancer [online]. Stand: 25.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03810807 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(100)		ICTRP: NCT03810807	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT03810807. Phase 1 Study of Combination Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancers [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810807 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
Ausschlussgrund A3			
(101)	A7471047	ClinicalTrials.gov: NCT01858389	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01858389. A Study Of Dacomitinib (PF-00299804) In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 18.07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858389 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(102)		ICTRP: NCT01858389	Pfizer. ICTRP: NCT01858389. Phase 2 Open Label Trial Of Oral Intermittent Dacomitinib In Patients With Advanced Nsclc [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858389 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(103)	A7471042 (ARCHER 1042)	ClinicalTrials.gov: NCT01465802	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01465802. Study Of Dacomitinib (PF-00299804) In Advanced NSCLC Patients (Post Chemo Or Select First Line) To Evaluate Prophylactic Intervention On Derm And GI AEs And PRO (ARCHER 1042) [online]. Stand: 09.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465802 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(104)		ICTRP: NCT01465802	Pfizer. ICTRP: NCT01465802. Archer 1042: A Phase 2 Study Of Dacomitinib In Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Post-Chemotherapy Or Select First Line Patients) To Evaluate Prophylactic Intervention On Dermatologic And Gastrointestinal Adverse Events And Patient Reported Outcomes [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465802 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A3 (Fortsetzung)			
(105)	A8081006	ClinicalTrials.gov: NCT01121575	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01121575. A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 28.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121575 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(106)		ICTRP: NCT01121575	Pfizer. ICTRP: NCT01121575. A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Combined Oral C-met/Alk Inhibitor (Pf-02341066) And Pan-her Inhibitor (Pf-00299804) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121575 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(107)	A7471017	ClinicalTrials.gov: NCT00818441	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00818441. Dacomitinib (PF-00299804) As A Single Oral Agent In Selected Patients With Adenocarcinoma Of The Lung [online]. Stand: 08.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818441 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(108)		ICTRP: NCT00818441	Pfizer. ICTRP: NCT00818441. A Phase 2, Open-Label Trial Of Dacomitinib (PF-00299804) In Selected Patients With Advanced Adenocarcinoma Of The Lung [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00818441 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.

Patientenpopulation b) (andere aktivierende EGFR-Mutationen als L858R oder del19)

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1			
(1)	DACOMINT14	ClinicalTrials.gov: NCT02268747	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ClinicalTrials.gov: NCT02268747. Efficacy and Safety of Dacomitinib in the Treatment of Skin Squamous Cell Cancer [online]. Stand: 04.07.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268747 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(2)		EU Clinical Trials Register: 2014-002175-28	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. EU Clinical Trials Register: 2014-002175-28. Efficacy and safety of single agent pan-HER inhibitor Dacomitinib in the treatment of locally advanced unresectable or metastatic squamous cell cancer of the skin or with clinical contraindication to surgery. Studio sull'efficacia e la sicurezza di Dacomitinib, inibitore pantirosinchinasico del recettore del fattore di crescita epidermico (HER), nel trattamento del tumore squamocellulare della pelle localmente avanzato non resecabile o metastatico o con controindicazione clinica alla chirurgia [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002175-28 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(3)		ICTRP: NCT02268747	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ICTRP: NCT02268747. Efficacy and Safety of Single Agent Pan-HER Inhibitor Dacomitinib in the Treatment of Locally Advanced Unresectable or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Skin or With Clinical Contraindication to Surgery [online]. Stand: 21.07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268747 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(4)		ICTRP: EUCTR2014-002175-28-IT	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. ICTRP: EUCTR2014-002175-28-IT. Efficacy and safety of single agent pan-HER inhibitor Dacomitinib in the treatment of locally advanced unresectable or metastatic squamous cell cancer of the skin or with clinical contraindication to surgery [online]. Stand: 26.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002175-28-IT [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(5)	A7471051	ClinicalTrials.gov: NCT02097433	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02097433. Dacomitinib (PF-00299804) Pharmacokinetics In Chinese Healthy Volunteers [online]. Stand: 03.10.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097433 [Zugriff: 20.03.2019]. 2014.
(6)		ICTRP: NCT02097433	Pfizer. ICTRP: NCT02097433. A Phase 1 Open-label Study To Characterize The Pharmacokinetics Of A Single 45 Mg Oral Dose Of Dacomitinib (Pf-00299804) In Healthy Chinese Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097433 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(7)	130418	ClinicalTrials.gov: NCT02047747	Piccioni, D. ClinicalTrials.gov: NCT02047747. A Phase II Study of Dacomitinib in Progressive Brain Metastases [online]. Stand: 22.09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047747 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(8)		ICTRP: NCT02047747	Piccioni, D. ICTRP: NCT02047747. A Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Central Nervous System (CNS) Pharmacokinetics of the HER Family Inhibitor Dacomitinib in Progressive Brain Metastases [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047747 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(9)	M13DAP	ClinicalTrials.gov: NCT02039336	The Netherlands Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02039336. Dacomitinib Plus PD-0325901 in Advanced KRAS Mutant NSCLC (M13DAP) [online]. Stand: 27.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039336 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(10)		EU Clinical Trials Register: 2013-003299-10	The Netherlands Cancer Institute. EU Clinical Trials Register: 2013-003299-10. Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive non-small cell lung cancer. Fase I/II studie met de combinatie van dacomitinib en PD-0325901 bij gemetastaseerd KRAS mutatie positief niet-kleincellig long kanker [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003299-10 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(11)		ICTRP: NCT02039336	The Netherlands Cancer Institute. ICTRP: NCT02039336. Phase I/II Study With the Combination of Dacomitinib and PD-0325901 in Metastatic KRAS Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039336 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(12)	M13DAP (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2013-003299-10-NL	The Netherlands Cancer Institute. ICTRP: EUCTR2013-003299-10-NL. Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive non-small cell lung cancer - Phase I/II study with dacomitinib + PD-0325901 in advanced KRAS NSCLC [online]. Stand: 15.10.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003299-10-NL [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(13)	CECOG/ NSCLC.1.1.001	ClinicalTrials.gov: NCT01918761	Central European Cooperative Oncology Group. ClinicalTrials.gov: NCT01918761. Dacomitinib + Pemetrexed for Patients With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 25.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918761 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(14)		ICTRP: NCT01918761	Central European Cooperative Oncology Group. ICTRP: NCT01918761. Dacomitinib + Pemetrexed for Patients With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): a Phase I Trial to Identify a Dose of Dacomitinib in Combination With Pemetrexed That is Safe and Tolerated as Determined by the Incidence of DLT [online]. Stand: 02.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01918761 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(15)	A7471046	ClinicalTrials.gov: NCT01796327	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01796327. A Study To Assess Absorption Of Study Drug Dacomitinib (PF-00299804), Given As An Oral Tablet Compared To An Intravenous Infusion In Healthy Volunteers [online]. Stand: 08.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796327 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(16)		ICTRP: NCT01796327	Pfizer. ICTRP: NCT01796327. A Phase 1, Single Dose, Fixed Sequence Study To Estimate The Absolute Bioavailability Of Dacomitinib (PF-00299804) By Comparing Oral To Intravenous Administration In Healthy Volunteers [online]. Stand: 19.10.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796327 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(17)	XDC-001	ClinicalTrials.gov: NCT01737008	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT01737008. Dacomitinib Plus Radiotherapy, With and Without Cisplatin in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. Stand: 13.06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01737008 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(18)		ICTRP: NCT01737008	University Health Network, Toronto. ICTRP: NCT01737008. Phase I Trial of Dacomitinib Concomitant With Radiotherapy With and Without Cisplatin in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. Stand: 20.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01737008 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(19)	HER-Uro01	ClinicalTrials.gov: NCT01728233	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ClinicalTrials.gov: NCT01728233. Dacomitinib (PF-00299804) in Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Penis (HER-Uro01) [online]. Stand: 09.03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728233 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(20)		EU Clinical Trials Register: 2012-003590-25	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. EU Clinical Trials Register: 2012-003590-25. Phase II study of the Pan-HER inhibitor Dacomitinib (PF-00299804) for patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003590-25 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(21)		ICTRP: NCT01728233	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ICTRP: NCT01728233. Phase II Study of the Pan-HER Inhibitor Dacomitinib (PF-00299804) for Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Penis. [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01728233 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(22)		ICTRP: EUCTR2012-003590-25-IT	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. ICTRP: EUCTR2012-003590-25-IT. Phase II study of the Pan-HER inhibitor Dacomitinib (PF-00299804) for patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis - HER-URO01 [online]. Stand: 07.10.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003590-25-IT [Zugriff: 20.03.2019]. 2013.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(23)	A7471015	ClinicalTrials.gov: NCT01702506	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01702506. Evaluation Of The Potential Effect That The Administration Of Food Or Antacid Medication May Have In The Oral Absorption Of Dacomitinib (PF-00299804) [online]. Stand: 18.12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702506 [Zugriff: 20.03.2019]. 2013.
(24)		ICTRP: NCT01702506	Pfizer. ICTRP: NCT01702506. Phase 1 Three Period Crossover Study To Evaluate The Effect Of Food And Antacids On The Pharmacokinetics, Safety & Tolerability Of PF-299,804 In Healthy Volunteers Who Have Received PF-299,804 [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702506 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(25)	4-2012-0014	ClinicalTrials.gov: NCT01608022	Yonsei University. ClinicalTrials.gov: NCT01608022. A Phase II Trial of PF-00299804 in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus [online]. Stand: 07.09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608022 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(26)		ICTRP: NCT01608022	Yonsei University. ICTRP: NCT01608022. A Phase II Trial of PF-00299804 in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus [online]. Stand: 19.09.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01608022 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(27)	A7471018	ClinicalTrials.gov: NCT01571388	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01571388. A Study To Compare Pharmacokinetics Of Dacomitinib (PF-00299804) Between Healthy Subjects And Subjects With Mild And Moderate Hepatic Impairment [online]. Stand: 18.12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571388 [Zugriff: 20.03.2019]. 2013.
(28)		ICTRP: NCT01571388	Pfizer. ICTRP: NCT01571388. A Phase 1 Study To Evaluate The Single Dose Pharmacokinetics Of Dacomitinib (PF-00299804) In Subjects With Impaired Hepatic Function [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01571388 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(29)	GEINO-11	ClinicalTrials.gov: NCT01520870	Grupo Español de Investigación en Neurooncología. ClinicalTrials.gov: NCT01520870. Safety and Efficacy of PF-299804 (Dacomitinib), a Pan-HER Irreversible Inhibitor, in Patients With Recurrent Glioblastoma With EGFR Amplification or Presence of EGFRvIII Mutation. A Phase II CT [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520870 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(30)		EU Clinical Trials Register: 2011-004671-37	GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACION EN NEUROONCOLOGIA. EU Clinical Trials Register: 2011-004671-37. Phase II pilot, prospective, open label, multicenter Clinical Trial, to evaluate the safety and efficacy of PF299804, a pan-HER irreversible inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma with EGFR amplification or presence of EGFRvIII mutation. Ensayo Clínico Fase II piloto, abierto, multicéntrico y prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de PF299804, un inhibidor pan-HER irreversible, en pacientes con glioblastoma recurrente con amplificación de EGFR o presencia de la mutación EGFRvIII [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004671-37 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(31)		ICTRP: NCT01520870	Grupo Español de Investigación en Neurooncología. ICTRP: NCT01520870. Phase II Pilot, Prospective, Open Label, Multicenter CT, to Evaluate the Safety and Efficacy of PF299804, a Pan-HER Irreversible Inhibitor, in Patients With Recurrent Glioblastoma With EGFR Amplification or Presence of EGFRvIII Mutation [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520870 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(32)		ICTRP: EUCTR2011-004671-37-ES	GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACION EN NEUROONCOLOGIA. ICTRP: EUCTR2011-004671-37-ES. Phase II pilot, prospective, open label, multicenter Clinical Trial, to evaluate the safety and efficacy of PF299804, a pan-HER irreversible inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma with EGFR amplification or presence of EGFRvIII mutation [online]. Stand: 11.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004671-37-ES [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(33)	WS1544542/Pan-HER-GT-001	ClinicalTrials.gov: NCT01484847	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT01484847. A Study of PF-00299804 When Given Through a Feeding Tube in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [online]. Stand: 10.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484847 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(34)		ICTRP: NCT01484847	University Health Network, Toronto. ICTRP: NCT01484847. Pharmacokinetic Assessment of PF-00299804 in Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Following Administration Through a Gastrojejunostomy Feeding Tube [online]. Stand: 03.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484847 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(35)	4-2011-0434	ClinicalTrials.gov: NCT01449201	Yonsei University. ClinicalTrials.gov: NCT01449201. PF-00299804 in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [online]. Stand: 30.09.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449201 [Zugriff: 20.03.2019]. 2014.
(36)		ICTRP: NCT01449201	Yonsei University. ICTRP: NCT01449201. Phase II Trial of PF-00299804 in Patients With Metastatic/Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) After Failure of Platinum-containing Therapy [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449201 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(37)	B2151002	ClinicalTrials.gov: NCT01920061	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01920061. A Study Of PF-05212384 In Combination With Other Anti-Tumor Agents and in Combination With Cisplatin in Patients With Triple Negative Breast Cancer in an Expansion Arm (TNBC) [online]. Stand: 25.12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920061 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(38)		ICTRP: NCT01920061	Pfizer. ICTRP: NCT01920061. A Phase 1b Open-label Three-arm Multi-center Study To Assess The Safety And Tolerability Of Pf-05212384 (pi3k/Mtor Inhibitor) In Combination With Other Anti-tumor Agents [online]. Stand: 26.11.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920061 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(39)	110250	ClinicalTrials.gov: NCT01441128	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01441128. -02341066 and PF-00299804 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 19.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441128 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(40)		ICTRP: NCT01441128	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT01441128. A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Combined Oral C-Met/ALK Inhibitor (PF-02341066) and Pan-Her Inhibitor (PF-0299804) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441128 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(41)	ARCHER 1009	ClinicalTrials.gov: NCT01360554	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01360554. ARCHER 1009 : A Study Of Dacomitinib (PF-00299804) Vs. Erlotinib In The Treatment Of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (ARCHER 1009) [online]. Stand: 24.05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01360554 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(42)		EU Clinical Trials Register: 2010-022656-22	Pfizer, S.L.U. EU Clinical Trials Register: 2010-022656-22. A randomized double blind phase 3 efficacy and safety study of PF-00299804 versus erlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer following progression after, or intolerance to, at least one prior chemotherapy. Estudio en fase 3, aleatorizado y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad de PF-00299804 frente a erlotinib en el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico avanzado tras la progresión durante al menos una quimioterapia previa o en caso de intolerancia. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022656-22 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(43)		ICTRP: NCT01360554	Pfizer. ICTRP: NCT01360554. Archer 1009:a Randomized, Double Blind Phase 3 Efficacy And Safety Study Of Pf-00299804 (Dacomitinib) Versus Erlotinib For The Treatment Of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Following Progression After, Or Intolerance To, At Least One Prior Chemotherapy [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01360554 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(44)	ARCHER 1009 (Fortsetzung)	ICTRP: CTRI/2012/03/002486	Pfizer Limited. ICTRP: CTRI/2012/03/002486. A Randomized, Double-Blind Phase 3 Study Of PF-00299804, A Pan-Her Inhibitor, Vs. Erlotinib For The Treatment Of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Following Progression After, Or Intolerance To, At Least One Prior Chemotherapy - ARCHER 1009 [online]. Stand: 14.01.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002486 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(45)		PharmNet.Bund: EUCTR2010-022656-22	Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2010-022656-22. ARCHER 1009: A RANDOMIZED DOUBLE BLIND PHASE 3 EFFICACY AND SAFETY STUDY OF PF-00299804 (DACOMITINIB) VERSUS ERLOTINIB FOR THE TREATMENT OF ADVANCEDNON-SMALL CELL LUNG CANCER FOLLOWING PROGRESSION AFTER, OR INTOLERANCE TO, AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(46)	A7471021	ClinicalTrials.gov: NCT01318031	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01318031. Study To Investigate The Potential Drug Drug Interaction (DDI) Between PF-00299804 And Paroxetine In Healthy Subjects [online]. Stand: 22.06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318031 [Zugriff: 20.03.2019]. 2012.
(47)		ICTRP: NCT01318031	Pfizer. ICTRP: NCT01318031. Phase 1 Single Dose Open Label Study To Investigate The Potential DDI Between PF-00299804 And Paroxetine In Healthy Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01318031 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(48)	A7471022	ClinicalTrials.gov: NCT01313793	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01313793. A Bioequivalence (BE) Study Comparing The Commericializable And Clinical Formulations Of PF-00299804 [online]. Stand: 28.06.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313793 [Zugriff: 20.03.2019]. 2011.
(49)		ICTRP: NCT01313793	Pfizer. ICTRP: NCT01313793. A Phase 1 Open-Label Study Of Pf-00299804 In Healthy Volunteers To Demonstrate The Bioequivalence Of The Proposed Commercializable Formulation Administered As One 45-Mg Tablet Relative To Three 15-Mg Clinical Formulation Tablets [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01313793 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(50)	H-1004-031-315	ClinicalTrials.gov: NCT01152853	Seoul National University Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT01152853. PF-00299804 Monotherapy in Patients With HER-2 Positive Advance Gastric Cancer (PF299804-AGC) [online]. Stand: 20.11.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01152853 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(51)		ICTRP: NCT01152853	Seoul National University Hospital. ICTRP: NCT01152853. A Phase II Open Label Trial of PF-00299804 Monotherapy in Patients With HER-2 Positive Advance Gastric Cancer After Failure of At Least One Prior Chemotherapy Regimen [online]. Stand: 07.12.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01152853 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(52)	WS590266	ClinicalTrials.gov: NCT01116843	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT01116843. Study to Assess Biomarkers in Patients With Resectable Oral Cavity Cancer Randomized to Receive Preoperative Treatment [online]. Stand: 10.07.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116843 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(53)		ICTRP: NCT01116843	University Health Network, Toronto. ICTRP: NCT01116843. A Preoperative Window of Opportunity Study to Assess the Modulation of Biomarkers in the Primary Tumor Site of Patients With Resectable Oral Cavity Cancer (OCC) Randomized to Receive Preoperative Treatment With PF-00299804 [online]. Stand: 03.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116843 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(54)	09-468	ClinicalTrials.gov: NCT01112527	Massachusetts General Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT01112527. PF-00299804 in Adult Patients With Relapsed/Recurrent Glioblastoma [online]. Stand: 16.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112527 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(55)		ICTRP: NCT01112527	Massachusetts General Hospital. ICTRP: NCT01112527. An Open-Label, Phase 2 Trial of Orally Administered PF-00299804 in Adult Patients With Relapsed/Recurrent Glioblastoma (GBM) [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01112527 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(56)	A7471020	ClinicalTrials.gov: NCT01034748	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01034748. A Radiolabeled Mass Balance Study Of [14C]PF-00299804 In Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 12.03.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034748 [Zugriff: 20.03.2019]. 2010.
(57)		ICTRP: NCT01034748	Pfizer. ICTRP: NCT01034748. A Phase One Open-Label Single-Radiolabeled Dose Study To Investigate The Absorption, Metabolism And Excretion Of [14C]PF-00299804 in Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034748 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(58)	BR26	ClinicalTrials.gov: NCT01000025	NCIC Clinical Trials Group. ClinicalTrials.gov: NCT01000025. PF-00299804 in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Not Responded to Standard Therapy for Advanced or Metastatic Cancer [online]. Stand: 12.08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000025 [Zugriff: 20.03.2019]. 2016.
(59)		EU Clinical Trials Register: 2009-016509-41	WWCR, WORLDWIDE CLINICAL RESEARCH. EU Clinical Trials Register: 2009-016509-41. A double-blind placebo controlled randomized trial of PF-804 in patients with incurable stage IIIB/IV non-small cell lung cancer after failure of standard therapy for advanced or metastatic disease. Studio doppio-cieco, controllato vs placebo, randomizzato, su PF-804 in pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule incurabile stadio IIIB/IV, dopo fallimento della terapia standard per la malattia avanzata o metastatica. [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016509-41 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(60)		ICTRP: NCT01000025	NCIC Clinical Trials Group. ICTRP: NCT01000025. A Double Blind Placebo Controlled Randomized Trial of PF-804 in Patients With Incurable Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Standard Therapy for Advanced or Metastatic Disease [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000025 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(61)		ICTRP: EUCTR2009-016509-41-IT	WWCR, WORLDWIDE CLINICAL RESEARCH. ICTRP: EUCTR2009-016509-41-IT. A double-blind placebo controlled randomized trial of PF-804 in patients with incurable stage IIIB/IV non-small cell lung cancer after failure of standard therapy for advanced or metastatic disease. [online]. Stand: 08.12.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016509-41-IT [Zugriff: 20.03.2019]. 2014.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(62)	A7471039	ClinicalTrials.gov: NCT00999817	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00999817. A Pharmacokinetic (PK) Study Of PF-00299804 And Dextromethorphan In Healthy Volunteers [online]. Stand: 07.01.2010. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999817 [Zugriff: 20.03.2019]. 2010.
(63)		ICTRP: NCT00999817	Pfizer. ICTRP: NCT00999817. An Open Label Phase 1, Randomized Cross Over Trial To Estimate The Effect Of PF- 00299804 On The Pharmacokinetics Of Dextromethorphan In Healthy Volunteers [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00999817 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(64)	A7471031	ClinicalTrials.gov: NCT00971191	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00971191. A Study In Patients Who Will Undergo Surgical Removal Of Non-Small Cell Lung Cancer To Evaluate Molecular Changes That Occur In Tumor Tissue After Short Term Exposure To PF-00299804 [online]. Stand: 22.06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971191 [Zugriff: 20.03.2019]. 2012.
(65)		ICTRP: NCT00971191	Pfizer. ICTRP: NCT00971191. A Presurgical Study To Evaluate Molecular Changes That Occur In Human Non-Small Cell Lung Cancer Tissue After Short Term Exposure To PF-00299804 [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971191 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(66)	A7471005	ClinicalTrials.gov: NCT00783328	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00783328. A Study Of PF-00299804 In Patients In Japan With Advanced Malignant Solid Tumors [online]. Stand: 27.06.2011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783328 [Zugriff: 20.03.2019]. 2011.
(67)		ICTRP: NCT00783328	Pfizer. ICTRP: NCT00783328. A Clinical Phase 1 Safety And Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study Of PF-00299804 In Patients In Japan With Advanced Malignant Solid Tumors [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783328 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(68)	A7471028	ClinicalTrials.gov: NCT00769067	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00769067. A Randomized Trial Of PF-00299804 Taken Orally Versus Erlotinib Taken Orally For Treatment Of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After One Or Two Prior Chemotherapy Regimen [online]. Stand: 07.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769067 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(69)		EU Clinical Trials Register: 2008-005235-14	Pfizer, S.A. EU Clinical Trials Register: 2008-005235-14. Ensayo en fase 2 aleatorizado de PF-00299804 frente a erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia previa. A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF PF 00299804 VERSUS ERLOTINIB FOR THE TREATMENT OF ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER AFTER FAILURE OF AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005235-14 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(70)		ICTRP: NCT00769067	Pfizer. ICTRP: NCT00769067. A Randomized Phase 2 Trial Of Pf-00299804 Versus Erlotinib For The Treatment Of Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Failure Of At Least One Prior Chemotherapy Regimen [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00769067 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(71)	A7471027	ClinicalTrials.gov: NCT00768664	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00768664. Open-Label Trial Of Oral PF-00299804 By Continuous Dosing In Patients With Recurrent Or Metastatic Head And Neck Squamous Cell Cancer [online]. Stand: 07.06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768664 [Zugriff: 20.03.2019]. 2012.
(72)		ICTRP: NCT00768664	Pfizer. ICTRP: NCT00768664. Clinical Phase 2 Multicenter Trial Of PF-00299804 In Patients With Recurrent Or Metastatic Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768664 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(73)	A7471014	ClinicalTrials.gov: NCT00728468	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00728468. A Study To Test The Impact Of PF- 00299804 On How The Body Handles Dextromethorphan In Cancer Patients [online]. Stand: 02.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728468 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(74)		ICTRP: NCT00728468	Pfizer. ICTRP: NCT00728468. A Phase 1 Open Label, Single Arm Trial To Evaluate The Effect Of Pf-00299804 On The Pharmacokinetics Of Dextromethorphan In Patients With Advanced Malignant Solid Tumors [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00728468 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(75)	A7471004	ClinicalTrials.gov: NCT00728390	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00728390. A Safety And Efficacy Study Of The Combination Of Oral PF-00299804 And Intravenous CP-751,871 Given Every 3 Weeks [online]. Stand: 08.10.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728390 [Zugriff: 20.03.2019]. 2013.
(76)		ICTRP: NCT00728390	Pfizer. ICTRP: NCT00728390. Phase 1 Targeted Combination Trial Of PF-00299804 And CP-751,871 In Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00728390 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(77)	A7471003	ClinicalTrials.gov: NCT00553254	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00553254. Trial Of PF-00299804 In Patients With Advanced Refractory Lung Cancer [online]. Stand: 08.08.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553254 [Zugriff: 20.03.2019]. 2014.
(78)		ICTRP: NCT00553254	Pfizer. ICTRP: NCT00553254. A Phase 1/2, Open Label, Single Arm Trial To Determine The Recommended Phase 2 Dose And Evaluate The Efficacy Of Pf 00299804 In Patients In Korea With Kras Wild Type Advanced NSCLC, Which Is Refractory To Chemotherapy And Erlotinib Or Gefitinib [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00553254 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(79)	A7471002	ClinicalTrials.gov: NCT00548093	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00548093. PF-00299804 As A Single Agent, In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Chemotherapy And Erlotinib [online]. Stand: 07.06.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548093 [Zugriff: 20.03.2019]. 2012.
(80)		ICTRP: NCT00548093	Pfizer. ICTRP: NCT00548093. A Phase 2, Open Label, Two Arm Trial To Evaluate The Efficacy Of PF-00299804 In Patients With Advanced NSCLC After Failure Of At Least One Prior Chemotherapy And Erlotinib [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00548093 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(81)	A7471001	ClinicalTrials.gov: NCT00225121	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00225121. Study To Evaluate The Safety, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of PF-00299804 In Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 21.12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225121 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(82)		ICTRP: NCT00225121	Pfizer. ICTRP: NCT00225121. A Phase 1 Study To Evaluate The Safety, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of 2 Dosing Schedules Of PF-00299804 In Patients With Advanced Malignant Solid Tumors [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00225121 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(83)	4-2014-0432	ClinicalTrials.gov: NCT02353936	Yonsei University. ClinicalTrials.gov: NCT02353936. A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Esophagus [online]. Stand: 11.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353936 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(84)	CO-1686-008	EU Clinical Trials Register: 2011-005215-86	Clovis Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-005215-86. A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of Oral CO-1686 in Patients with Previously Treated Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(85)	CO-1686-019 (TIGER-2)	EU Clinical Trials Register: 2013-005532-23	Clovis Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-005532-23. TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). TIGER-2: Eine multizentrische, offene Studie der Phase 2 zur Sicherheit und Wirksamkeit von oral verabreichtem CO 1686 als Zweitlinientherapie mit einem auf EGFR gerichteten Tyrosinkinasehemmer bei Patienten mit EGFR-mutiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005532-23 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(86)		PharmNet.Bund: EUCTR2013-005532-23	Clovis Oncology, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2013-005532-23. TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). TIGER-2: Eine multizentrische, offene Studie der Phase 2 zur Sicherheitund Wirksamkeit von oral verabreichtem CO 1686 als Zweitlinientherapiemit einem auf EGFR gerichteten Tyrosinkinasehemmer bei Patienten mitEGFR-mutiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell LungCancer, NSCLC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(87)	ETOP10-16 (BOOSTER)	EU Clinical Trials Register: 2016-002029-12	ETOP (European Thoracic Oncology Platform). EU Clinical Trials Register: 2016-002029-12. A randomised phase II trial of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second-line treatment in stage IIIb-IVb NSCLC with confirmed EGFRm and T790M. “Ensayo clínico aleatorizado Fase II de terapia combinada de osimertinib y bevacizumab frente al uso de osimertinib en monoterapia como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico estadío IIIb-IVb con EGFRm y T790M confirmadas” [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002029-12 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(88)	CL1-49076-003	EU Clinical Trials Register: 2015-002646-31	Laboratorios Servier S. L. EU Clinical Trials Register: 2015-002646-31. Phase I/II study of oral administration of S 49076 given in combination with gefitinib in patients with EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer who have progressed after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitor. Estudio de fase I/II con S49076 oral administrado en combinación con gefitinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con mutación del EGFR que han progresado tras tratamiento con un inhibidor de la tirosina kinasa del EGFR [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002646-31 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(89)		PharmNet.Bund: EUCTR2015-002646-31	Institut de Recherche International Servier. PharmNet.Bund: EUCTR2015-002646-31. Phase I/II study of oral administration of S 49076 given in combination with gefitinib in patients with EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer who have progressed after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitor [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(90)	4-2017-1193	ClinicalTrials.gov: NCT03770988	Yonsei University. ClinicalTrials.gov: NCT03770988. A Trial to Evaluate the Efficacy of Poziotinib, Pan HER Inhibitor in Recurrent/Metastatic Esophageal Cancer (R/M ESCC) [online]. Stand: 22.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770988 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(91)	18-341	ClinicalTrials.gov: NCT03755102	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03755102. A Study of Dacomitinib in Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancer Previously Treated With Osimertinib [online]. Stand: 27.11.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755102 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(92)		ICTRP: NCT03755102	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT03755102. A Pilot Study of Dacomitinib for Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancers With Disease Progression on Osimertinib [online]. Stand: 10.12.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755102 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(93)	A7471055	ClinicalTrials.gov: NCT02382796	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02382796. A Rollover Protocol of Dacomitinib For Patients In Japan [online]. Stand: 03.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382796 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(94)		ICTRP: NCT02382796	Pfizer. ICTRP: NCT02382796. Treatment Access Protocol For Patients Previously Treated With Dacomitinib On A Clinical Trial In Japan [online]. Stand: 16.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382796 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(95)	A7471058	ClinicalTrials.gov: NCT03865446	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03865446. Evaluate Severe Hepatic Impairment on Dacomitinib PK [online]. Stand: 06.03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865446 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(96)		ICTRP: NCT03865446	Pfizer. ICTRP: NCT03865446. A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Parallel-Group Study to Evaluate the Plasma Pharmacokinetics and Safety of Dacomitinib in Participants With Severely Impaired Hepatic Function Relative to Participants With Normal Hepatic Function [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03865446 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(97)	CEGF816X2101	EU Clinical Trials Register: 2013-004482-14	Novartis Pharma Services AG. EU Clinical Trials Register: 2013-004482-14. A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut–TKI EGF816,administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004482-14 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(98)	CO-1686-022 (TIGER-1)	EU Clinical Trials Register: 2014-000370-19	Clovis Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-000370-19. 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) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A1 (Fortsetzung)			
(109)	ARCHER 1050[a]	ClinicalTrials.gov: NCT01774721	SFJ Pharmaceuticals, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01774721. ARCHER1050: A Study of Dacomitinib vs. Gefitinib in 1st-Line Treatment Of Advanced NSCLC (ARCHER1050) [online]. Stand: 26.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774721 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.
(110)		EU Clinical Trials Register: 2012-004977-23	SFJ LungCancer, Ltd. EU Clinical Trials Register: 2012-004977-23. ARCHER 1050: A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 3, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DACOMITINIB (PF 00299804) VERSUS GEFITINIB FOR THE FIRST LINE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER IN SUBJECTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) ACTIVATING MUTATION(S). ARCHER 1050: ESTUDIO EN FASE III, ALEATORIZADO, ABIERTO, SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE DACOMITINIB (PF 00299804) FRENTE A GEFITINIB, EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO EN PACIENTES CON MUTACION(ES) ACTIVADORA(S) DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004977-23 [Zugriff: 20.03.2019]. 0000.
(111)		ICTRP: EUCTR2012-004977-23-ES	SFJ LungCancer, Ltd. ICTRP: EUCTR2012-004977-23-ES. ARCHER 1050: A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 3, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DACOMITINIB (PF 00299804) VERSUS GEFITINIB FOR THE FIRST LINE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER IN SUBJECTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) ACTIVATING MUTATION(S) - ARCHER 1050 [online]. Stand: 15.07.2013. URL: https:\\apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004977-23-ES [Zugriff: 20.03.2019]. 2013.
(112)		ICTRP: NCT01774721	SFJ Pharmaceuticals, Inc. ICTRP: NCT01774721. ARCHER 1050: A Randomized, Open Label Phase 3 Efficacy and Safety Study Of Dacomitinib (PF-00299804) Vs. Gefitinib For The First-Line Treatment Of Locally Advanced or Metastatic NSCLC In Subjects With EGFR Activating Mutations [online]. Stand: 19.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01774721 [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A2			
(99)	18-411	ClinicalTrials.gov: NCT03810807	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03810807. Study of Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Advanced EGFR Mutant Lung Cancer [online]. Stand: 25.02.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03810807 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(100)		ICTRP: NCT03810807	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT03810807. Phase 1 Study of Combination Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancers [online]. Stand: 11.03.2019. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810807 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
Ausschlussgrund A3			
(101)	A7471047	ClinicalTrials.gov: NCT01858389	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01858389. A Study Of Dacomitinib (PF-00299804) In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 18.07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858389 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(102)		ICTRP: NCT01858389	Pfizer. ICTRP: NCT01858389. Phase 2 Open Label Trial Of Oral Intermittent Dacomitinib In Patients With Advanced Nsclc [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858389 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(103)	A7471042 (ARCHER 1042)	ClinicalTrials.gov: NCT01465802	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01465802. Study Of Dacomitinib (PF-00299804) In Advanced NSCLC Patients (Post Chemo Or Select First Line) To Evaluate Prophylactic Intervention On Derm And GI AEs And PRO (ARCHER 1042) [online]. Stand: 09.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465802 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(104)		ICTRP: NCT01465802	Pfizer. ICTRP: NCT01465802. Archer 1042: A Phase 2 Study Of Dacomitinib In Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Post-Chemotherapy Or Select First Line Patients) To Evaluate Prophylactic Intervention On Dermatologic And Gastrointestinal Adverse Events And Patient Reported Outcomes [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465802 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund A3 (Fortsetzung)			
(105)	A8081006	ClinicalTrials.gov: NCT01121575	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01121575. A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 28.10.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121575 [Zugriff: 20.03.2019]. 2015.
(106)		ICTRP: NCT01121575	Pfizer. ICTRP: NCT01121575. A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Combined Oral C-met/Alk Inhibitor (Pf-02341066) And Pan-her Inhibitor (Pf-00299804) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121575 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
(107)	A7471017	ClinicalTrials.gov: NCT00818441	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00818441. Dacomitinib (PF-00299804) As A Single Oral Agent In Selected Patients With Adenocarcinoma Of The Lung [online]. Stand: 08.01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818441 [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.
(108)		ICTRP: NCT00818441	Pfizer. ICTRP: NCT00818441. A Phase 2, Open-Label Trial Of Dacomitinib (PF-00299804) In Selected Patients With Advanced Adenocarcinoma Of The Lung [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00818441 [Zugriff: 20.03.2019]. 2017.
a: Die Nummerierung bei der Studie ARCHER 1050 ist nicht fortläufig, da diese die einzige Studie ist, die in der Patientenpopulation a) nicht ausgeschlossen wurde.			

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 4-124 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 4-124 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARCHER 1050

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dacomitinib (PF-00299804) im Vergleich zu Gefitinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem neu diagnostiziertem, therapienaiven nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) oder rezidiviertem NSCLC bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens einer epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Mutation (Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation in Exon 21). **<u>Primäres Studienziel:</u>** • Nachweis der Überlegenheit einer Behandlung mit Dacomitinib gegenüber Gefitinib in Bezug auf den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS), bestimmt anhand eines verblindeten unabhängigen zentralen radiologischen Reviews (IRC; *Independent Radiologic Central*), in der Studienpopulation. **<u>Sekundäre Studienziele:</u>** Die beiden Behandlungsarme wurden darüber hinaus hinsichtlich der folgenden sekundären Zielkriterien untersucht: • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS; *Overall Survival*), • Vergleich der objektiven Ansprechrate (ORR; *Objective Response Rate*), bestimmt durch einen verblindeten IRC-Review sowie beurteilt durch den Prüfarzt, • Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL; *Health-related quality of life*) und krankheits-/ behandlungsbedingten Symptome, • Vergleich des Gesundheitsstatus, • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit, • Vergleich des Progressionsfreien Überlebens gemäß Beurteilung des Prüfarztes und Dauer des Ansprechens (DoR; *Duration of Response*) anhand eines verblindeten IRC-Reviews sowie mittels Beurteilung durch den Prüfarzt, • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) nach Mehrfachdosierung von Dacomitinib sowie seines zirkulierenden Hauptmetaboliten (PF-05199265) bei chinesischen Patienten mit gegenwärtigem Wohnsitz auf dem chinesischen Festland, welche in China geboren wurden und deren Eltern beide chinesischer Abstammung sind (nur für den Dacomitinib-Behandlungsarm), Bestimmung der vordosierten Konzentrationen (C_{trough}s) von Dacomitinib und seinem zirkulierenden Hauptmetaboliten (PF-05199265) für die Beurteilung der *Steady-State*-Pharmakokinetik (nur für den Dacomitinib-Behandlungsarm, in ausgewählten Studienzentren).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive	Die Studie ARCHER 1050 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, unverblindete, in Parallelgruppen durchgeführte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dacomitinib (PF-00299804) im Vergleich zu Gefitinib bei Patienten mit lokal

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilungsverhältnis	fortgeschrittenem oder metastasiertem neu diagnostiziertem, therapienaiven nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) oder rezidiviertem NSCLC bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens einer epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Mutation (Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation in Exon 21). Patienten mit rezidiviertem NSCLC mussten zuvor nur die neoadjuvante/ adjuvante Therapie abgeschlossen haben sowie eine minimale krankheitsfreie Zeit von 12 Monaten zwischen Beendigung der vorherigen systemischen Therapie (adjuvant oder neoadjuvant oder Therapie für frühere Stadien des NSCLC) und dem NSCLC-Rezidiv aufweisen. Die Zuteilung auf die beiden Behandlungsgruppen erfolgte im Verhältnis 1:1, mit 227 Patienten im Dacomitinib-Arm versus 225 Patienten im Gefitinib-Arm. Es handelt sich nicht um eine Überkreuzstudie (*Cross-over*) und ermöglichte Patienten somit nicht, bei Krankheitsprogression (gem. Einschätzung des IRC) und nach Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient nicht länger einen klinischen Nutzen durch die Studienbehandlung erfährt, aus dem einen in den anderen Behandlungsarm zu wechseln. Primärer Grund hierfür ist, dass ein *Cross-over* bei Progression potenziell die Behandlung mit einem zytotoxischen Mittel, welches den Tumor besser unter Kontrolle halten könnte, verzögert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll (Version 1) datiert auf den 21. Dezember 2012. In der Folge wurden insgesamt 6 Protokolländerungen vorgenommen (Versionen 2-7). Alle Versionen wurden beim *Institutional Review Board* (IRB)/ *Independent Ethics Committee* (IEC) eingereicht und genehmigt, bevor sie im jeweiligen Studienzentrum implementiert wurden. Alle Patienten mussten erneut zustimmen und eine schriftliche Einwilligungserklärung, basierend auf der geänderten Protokollversion, unterzeichnen. **<u>Protokolländerung 1 (Version 2; 17. Juni 2013)</u>** Die Hauptgründe für die Protokollversion 2 waren wie folgt: • Zeitliche Anpassung der Interimsanalyse für die Wirksamkeit auf den Zeitpunkt wenn ungefähr 138 PFS-Ereignisse, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt (50 % aller PFS-Ereignisse werden benötigt, um eine statistische Power von 90 % zu erreichen) aufgetreten waren (anstatt 100 Ereignisse / 37 % aller PFS-Ereignisse) und Implementierung zugehöriger Änderungen in den statistischen Designmerkmalen, um die Änderung des Zeitpunktes aufzunehmen. • Erlaubnis für Patienten mit einer Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1, bestätigt durch den IRC-Review), ihre jeweilige Studienbehandlung während des Erhalts einer lokalen Therapie fortzusetzen, sofern der Prüfarzt davon überzeugt war, dass dies im besten Interesse des Patienten ist und der Sponsor zustimmte, bis eine alternative oder zusätzliche systemische Anti-Krebs-Behandlung initiiert wurde oder eine der anderen Bedingungen erfüllt war, die einen Abbruch erforderten. • Einschluss von Patienten mit Nachweis beider EGFR-aktivierender Mutationen (Exon-19-Deletion und L858R-Mutation in Exon 21) innerhalb einer Tumorprobe einzuschließen (erlaubt das Vorhandensein einer T790M-Mutation in Exon 20). • Aktualisierung neuer Informationen über die pharmakokinetischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Eigenschaften und den Metabolismus im Menschen von Dacomitinib sowie Implementierung damit zusammenhängender Änderungen in den Dosierungshinweisen und Begleitmedikationen. • Hinzufügung einer optionalen Forschungskomponente zu den Studienendpunkten unter Verwendung restlicher Gewebeproben, die nicht für eine bestätigende zentrale Testung benötigt wurden. In Version 2 wurden folgende zusätzliche operative Details dargelegt und den Prüfärzten Anweisungen zur Verfügung gestellt: • Präzisierung des Zeitpunkts von Beurteilungen bei Behandlungsende und Nachbehandlungs-*Follow-up*-Visiten für Patienten, die nach Krankheitsprogression ihre Studienbehandlung fortsetzten. • Bereitstellung von Anweisungen zur Aufbereitung von Tumorgewebeproben für eine EGFR-Mutationsanalyse und Pathologie/Histologie-Studie, um sicherzustellen, dass ausreichend Tumorproben für protokollkonforme Tests verfügbar sind. Klarstellung, dass eine Bestätigung einer Adenokarzinom-Histologie und das Vorhandensein einer EGFR-aktivierenden Mutation im Tumorgewebe für die Eignungsüberprüfung erforderlich waren. • Festlegung, dass eine CYP2D6-Genotypisierung bei Patienten im Dacomitinib-Arm, welche sich einer Vielzahl an PK-Proben auf C2D1 unterzogen, durchgeführt wird. • Klarstellung, dass Nativ-Computertomographie (CT)-Aufnahmen nur für Patienten vertretbar wären, die sowohl allergisch auf intravenöse Kontrastmittel als auch außerstande waren, mittels einer Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht zu werden, oder wenn eine MRT nicht verfügbar war. • Anpassung des Zeitpunkts von erforderlichen *Screening*-/ *Baseline*-/ C1D1-Verfahren und Bewertungen, um eine zusätzliche Flexibilität bei der Planung zu haben und die Belastung der Patienten zu reduzieren, wo dies logistisch machbar und innerhalb der vorgegebenen Richtlinien war. • Festlegung, dass Dacomitinib mit oder ohne Nahrung verabreicht werden konnte (basierend auf den Ergebnissen der Studie A7471015). Die gleichzeitige Verwendung von Protonenpumpeninhibitoren und H_2-Antagonisten mit Dacomitinib sollte, wenn möglich, vermieden werden (es ist bemerkenswert, dass die Verwendung von kurzwirksamen Antazida gemäß der Studie 1001 keinen Einfluss auf die Absorption von Dacomitinib hatte). • Klarstellung, dass sich potenzielle Dosisreduktionen für das Management behandlungsbedingter Toxizitäten nur auf Dacomitinib (nicht Gefitinib) bezogen. Hinzufügen von Richtlinien für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Gefitinib-Dosierung zum Management von Toxizitäten. **<u>Protokolländerung 2 und 3 (Version 3 [9. September 2013] und Version 4 [1. Oktober 2013])</u>** Der Hauptgrund für die Version 3 war die Berücksichtigung von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rückmeldungen der Prüfärzte und Inkonsistenzen innerhalb des Protokolls. Version 3 wurde nicht zur Implementierung eingereicht. Die einzige Änderung, die nur für Version 4 (im Vergleich zu Version 3) galt, war das Datum und die Versionsnummer des Protokolls. Die wichtigsten Änderungen sind nachfolgend aufgeführt: • Erweiterung der Eignungskriterien für die Studie auf Patienten mit einem rezidivierten NSCLC (zusätzlich zu denen mit neu diagnostizierter Krankheit), wenn ein krankheitsfreies Intervall von mindestens 12 Monaten zwischen Beendigung der vorherigen systemischen Therapie (neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie und/ oder kombinierte Chemo-/ Strahlentherapie) und dem NSCLC-Rezidiv erreicht wurde. • Bekräftigung, dass eine vorherige Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) oder einer anderen TKI-basierten Therapie für alle potenziellen Patienten nicht erlaubt war. • Spezifizierung, dass in Übereinstimmung mit dem aktuellen *Standard-of-Care* und Testverfahren alle Tumore hinsichtlich der Histopathologie und/ oder Zytopathologie übereinstimmend mit einem Adenokarzinom oder seinen pathologisch anerkannten Varianten sein mussten. Darüber hinaus wurden in den Versionen 3 und 4 die operativen Einzelheiten und die Eignungskriterien präzisiert, sowie den Prüfärzten weitere Anweisungen zur Verfügung gestellt: • In Übereinstimmung mit den aktuellen Standards und Leitlinien für die EGFR-Mutationsanalyse wurden die Methoden und kommerziell erhältlichen *Assays*, die für einen EGFR-Mutationstest in China (im Zentrallabor) versus ex-China-Ländern verwendet werden mussten, spezifiziert: o Die Verwendung jeglicher anderer Technologie (ex-China) erforderte eine Zulassung des Sponsors. • Spezifizierung, dass die Aufbereitung der Tumorprobe mittels Abstrichmethode nicht erlaubt war. • Klarstellung, dass die Bestimmung der EGFR-aktivierenden Mutationen und der Adenokarzinom-Histopathologie und/ oder Zytopathologie (oder deren pathologisch akzeptierte Varianten) vom lokalen Labor vor dem *Screening* in ex-China-Ländern gefordert wurde. Die Ergebnisse mussten vom Zentrallabor bestätigt werden, vorzugsweise unter Verwendung desselben Tumorgewebes oder Zellblocks, der vom lokalen Labor zum Testen verwendet wurde. • Festlegung, dass die zur Beurteilung der Wirksamkeit aufgenommenen CT/MRT-Scans auch für die Beurteilung der Sicherheit herangezogen werden, um eine Lungentoxizität zu überwachen/ auszuschließen. • Präzisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 1: Jegliche Evidenz einer gemischten Histo- und/ oder Zytopathologie, welche Bestandteile eines kleinzelligem oder karzinoidem Lungenkrebses einschließt. • Präzisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 4: „Eine vorherige Behandlung mit einer systemischen Therapie für ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC war nicht erlaubt. Eine abgeschlossene neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie und/ oder kombinierte Strahlen-/ Chemotherapie war nur in Fällen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erlaubt, in denen mindestens ein 12-monatiges krankheitsfreies Intervall zwischen der Beendigung einer systemischen Therapie und dem NSCLC-Rezidiv vorlag. Eine vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI oder einer anderen TKI-basierten Therapie war nicht erlaubt“, auch wenn darauf ein ≥ 12-monatiges krankheitsfreies Intervall folgte. • Erläuterung zur Visite bei Behandlungsende: Wenn keine Tumorbeurteilungen innerhalb der letzten 4 Wochen durchgeführt wurden, wurden diese so schnell wie möglich für Patienten, welche die Studienbehandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression abgebrochen haben, nachgeholt. **<u>Protokolländerung 4 (Version 5; 30. Juni 2014)</u>** Die wesentlichen Änderungen in der Version 5 waren wie folgt: • Die geplante Interimsanalyse (IA) des PFS wurde entfernt und die dazugehörigen statistischen Überlegungen geändert, einschließlich der Fallzahlplanung und Schätzung der Anzahl an PFS-Ereignissen (256; vorher 275), welche benötigt wird, um eine 90 %-*Power* beim Nachweis einer ≥ 50 %-igen PFS-Verbesserung in der finalen Analyse zu erreichen. • Der Zeitraum vom *Screening* bis zur Randomisierung in China wurde verkürzt. Eine Bestätigung vom lokalen Labor bezüglich Adenokarzinom Histo- und/ oder Zytopathologie oder seiner pathologisch akzeptierten Varianten war vor dem *Screening* für alle Patienten erforderlich (vorher nur in ex-China-Ländern angewandt). • Es wurde eine Erklärung hinzugefügt, dass eine Tumorprobe für die retrospektive Bestätigung durch das Zentrallabor bezüglich einer EGFR-Mutation (ex-China) und eines Adenokarzinoms (alle) verfügbar sein musste. • Aktualisierte Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit der Studie 1009. • Klarstellung der Bedingungen für den Abbruch einer Studienbehandlung, einschließlich der Ergänzung, dass die Prüfärzte aufgefordert wurden, die Ergebnisse der IRC-Überprüfung zur Beurteilung der Krankheitsprogression abzuwarten, bevor Behandlungsentscheidungen getroffen werden, es sei denn, aus klinischen Überlegungen war eine sofortige Interventionen (z. B. um die symptomatische Erkrankung zu kontrollieren) erforderlich. • Klarstellung, dass es Patienten mit einer durch den IRC-Review bestätigten Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1 und für die der Prüfarzt annahm, dass es in ihrem besten Interesse sei, die Studienbehandlung fortzusetzen, erlaubt war, ihre jeweilige Studienbehandlung mit oder ohne begleitender lokaler Therapie (z. B. chirurgische Entfernung und/ oder Bestrahlung einer einzelnen Läsion) fortzusetzen. • Klarstellung des Prozedere für die Nachverfolgung (*Follow-up*) der Patienten, die ihre Studienbehandlung nach Krankheitsprogression, beurteilt durch einen IRC-Review, fortgesetzt hatten. Es wurde spezifiziert, dass ein Langzeit-*Follow-up* für alle Patienten den Überlebensstatus und die nachfolgenden Krebstherapien beinhalten sollte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Spezifische Kriterien für angemessene Verhütungsmethoden wurden zur Verfügung gestellt: ein Schwangerschaftstest (Urin und Serum) musste vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt werden, sowie ein negatives Ergebnis des Schwangerschaftstests vor Initiierung der Studienbehandlung bekannt sein. • Präzisierung des Einschlusskriteriums: Bei Patienten mit rezidiviertem NSCLC, die zuvor eine neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie erhalten haben, musste die Tumorprobe zum Zeitpunkt des Rezidivs der Krankheit nach Beendigung der neoadjuvanten/ adjuvanten Therapie erhoben werden. • Implementierung einer retrospektiven CYP2D6-Genotypisierung für alle Patienten, die mit Dacomitinib behandelt wurden und eine spezifische Zustimmung zur Teilnahme zur Verfügung gestellt haben. Um eine gute Verteilung von CYP2D6-Genotypen zu gewährleisten und eine weiterführende Analyse der metabolischen Variabilität zu ermöglichen, wurde die CYP2D6-Genotypisierung nicht länger auf Patienten in der chinesischen PK-Subgruppe beschränkt. • Bereitstellung weiterer Informationen zu optionalen Forschungsstudien für Patienten, die zustimmten, zusätzliche Blutproben zu Beginn der Studie, bei jedem dritten Zyklus während der Behandlung und bei Visite zu Behandlungsende abzugeben. • Bereitstellung weiterer Richtlinien für den Prüfarzt zur Behandlung und zum Management von häufigen unerwünschten Ereignissen, einschließlich Durchfall, Erbrechen und Paronychie. **<u>Protokolländerung 5 (Version 6; 30. Juni 2015) und 6 (Version 7; 4. November 2015)</u>** Die wesentlichen Änderungen in den Versionen 6 (Einarbeitung von Feedback der FDA-Gutachter) und 7 (minimale prozedurale Änderungen) waren wie folgt: • Verlängerung der maximalen Studiendauer (einschließlich Langzeit-*Follow-up* bezüglich Krankheitsprogression und Überleben) von 32 auf 48 Monate ab dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation nach gegenwärtigem Protokoll, um die Möglichkeit zu verbessern, mindestens 201 OS-Ereignisse zu erhalten. • Klarstellung, dass für den primären Endpunkt keine Interimsanalyse geplant war. • Ergänzung einer verbalen Beschreibung bezüglich des Zeitpunkts und der Modalitäten der Analyse des primären Endpunkts. • Ergänzung einer verbalen Beschreibung bezüglich des Zeitpunkts der Durchführung und der Modalitäten der Interimsanalyse sowie finalen Analyse des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben (OS). • Implementierung anderer Änderungen, die in frühen Versionen des statistischen Analyseplans (SAP) eingeführt wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** 1. Nachweis einer freiwillig abgegebenen, persönlich unterzeichneten und datierten, schriftlichen Einverständniserklärung. 2. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 20 Jahren in Japan und Korea und ≥ 18 Jahre in anderen Ländern. 3. In allen Ländern außer China: Das Vorhandensein einer EGFR-aktivierenden Mutation (Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation in Exon 21) in Tumorproben wurde durch das lokale Labor mittels *Qiagen Therascreen® EGFR Mutation Detection Kit RGQ (Scorpions ARMS)* oder einer der folgenden standardisierten und im Handel erhältlichen Testassays bestimmt: *Amoy Dx™ EGFR Mutations Detection Kit*, *Cobas® EGFR Mutation Test* oder *Panagene PNA Clamp™ EGFR Mutation Detection Assay*. Bei Verwendung einer anderen Technologie war die Zustimmung des Sponsors erforderlich. In China wurde das Vorhandensein einer EGFR-aktivierenden Mutation (Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation in Exon 21) basierend auf dem *Qiagen Therascreen® EGFR Assay* oder dem *AmoyDx™ EGFR Mutations Detection Kit* vom Zentrallabor bestimmt. Tumorproben, die durch Aufbereitung eines Abstrichs entnommen wurden, waren nicht erlaubt. Der Einschluss von Patienten mit einer T790M-Mutation in Exon 20 zusammen mit einer EGFR-aktivierenden Mutation (Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation in Exon 21) in die Studie wurde akzeptiert. 4. Nachweis eines neu diagnostizierten Stadiums IIIB/IV (basierend auf der Stadieneinteilung (7. Edition) der *Union for International Cancer Control*) oder rezidivierenden (mindestens 12-monatiges krankheitsfreies Intervall zwischen Beendigung der systemischen Therapie und einem NSCLC-Rezidiv erforderlich) NSCLC mit Adenokarzinom Histo- und/ oder Zytopathologie oder pathologisch anerkannten Varianten unter Verwendung einer Tumorprobe (beurteilt gemäß der akzeptierten Standards der lokalen Labore). Zu diesem Zweck wurde das Klassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation/ *International Association of Study of Lung Cancer Histologic Classification of Lung Cancer Criteria* verwendet und die Diagnose von nicht näher spezifiziertem NSCLC, Plattenepithelkarzinom oder gemischtem adeno-squamösen Lungenkarzinom war nicht erlaubt. 5. Für die zentrale Laborbestätigung der Adenokarzinom Histo- und/ oder Zytopathologie und des Vorhandenseins einer EGFR-aktivierenden Mutation mussten Tumorproben mit adäquatem Tumorzellgehalt entweder aus dem Gewebe oder Zellblock für die zytologische Probe, vorzugsweise aus der gleichen Quelle wie für die lokale Prüfung verwendet, zur Verfügung stehen. Bei rezidiviertem NSCLC nach neoadjuvanter/ adjuvanter Chemotherapie musste die Tumorprobe zum Zeitpunkt des Rezidivs nach Beendigung der neoadjuvanten/ adjuvanten Therapie entnommen werden. Eine Tumorbestimmung mittels Abstrichpräparation war nicht erlaubt. Es waren 10 ungefärbte, 4 bis 6 Mikrometer dicke Schnitte von einem Formalin-fixierten Paraffin-eingebetteten (FFPE)-Block oder einem gesamten FFPE-Block erforderlich. Falls die erforderlichen 10 Schnitte nicht verfügbar waren, waren 4 bis 6 ungefärbte und 4-6 Mikrometer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dicke Schnitte aus einem FFPE-Block erforderlich. 6. ECOG-*Performance Status* (ECOG PS) von 0 oder 1. 7. Keine Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie für ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC. Eine abgeschlossene neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie und/ oder kombinierte Strahlen-/ Chemotherapie war nur in den Fällen erlaubt, in welchen mindestens ein 12-monatiges krankheitsfreies Intervall zwischen Beendigung der systemischen Therapie und dem NSCLC-Rezidiv vorlag. Eine vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI oder einer anderen TKI-basierten Therapie war nicht erlaubt. 8. Radiologisch nachweisbare Krankheit entsprechend RECIST Version 1.1-Kriterien: a) Mindestens eine Zielläsion, die zuvor nicht bestrahlt worden und nach RECIST Version 1.1 nachweisbar war. b) Akzeptierte radiologische Verfahren zur Krankheitsbeurteilung einschließlich kontrastverstärkter, konventioneller oder Spiral-CT, oder ein kontrastverstärktes MRT. Kontrastlose CT-Aufnahmen waren nur bei Patienten erlaubt, die allergisch auf intravenöses Kontrastmittel und nicht für ein MRT geeignet waren, oder wenn ein MRT nicht verfügbar war. Die folgenden Verfahren waren als alleinige Dokumentation von Zielläsionen nicht erlaubt: CT-Komponente von Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/ CT, alleiniger Ultraschall, nukleare Scans (einschließlich Knochen- bzw. PET-Scans), Thorax- oder Knochen-Röntgenbilder und Tumormarker. 9. Angemessene Organfunktion einschließlich: a) Geschätzte Kreatinin-*Clearance* ≥30 ml/min (bestimmt nach der *Cockcroft-Gault*-Formel oder der Standardformel des Studienzentrums), b) Proteinurie < 3+ anhand eines Urinteststreifens (Wenn die Proteinurie anhand des Teststreifens einen Wert ≥ 3+ hatte, musste ein Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis (UPCR; *urine protein:creatinine ratio*) ermittelt werden. Die Patienten konnten nur teilnehmen, wenn der UPCR-Wert < 2,0 war.), c) Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 Zellen/mm^3, d) Thrombozyten ≥ 100.000 Zellen/mm^3, e) Hämoglobin ≥ 10,0 g/dl, f) Bilirubin ≤ 1,5-fach des oberen Normwertes (ULN; *Upper Limit of Normal*), g) Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase ≤ 2,5-fach des ULN (≤ 5,0-fach des ULN bei Lebermetastasen). 10. Postmenopausale Frauen (definiert als 12-monatige Amenorrhö nach der letzten Menstruation) oder die Patientinnen oder ihre Partner mussten operativ sterilisiert sein oder mussten der Verwendung einer wirksamen Verhütungsmethode während des Erhalts der Studienmedikation und für mindestens 3 Monate danach zugestimmt haben. Die Definition einer wirksamen Verhütung basierte auf der Einschätzung des Prüfarztes anhand folgender Kriterien: Eine akzeptierte Empfängnisverhütung für Frauen schloss Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verhütungsmittel, Intrauterinpessare, sexuelle Abstinenz oder einen Partner, der seit mindestens 6 Monaten chirurgisch sterilisiert war (z. B. durch Vasektomie), ein. Bei Männern zählten chirurgische Sterilität (z. B. durch Vasektomie) seit mindestens 6 Monaten, sexuelle Abstinenz oder Kondome plus Spermizid zu den akzeptierten Verhütungsmethoden. 11. Vor Beginn der Studienbehandlung mussten alle Patientinnen mit Reproduktionspotenzial einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) vorweisen. 12. Männliche Patienten oder deren Partnerinnen mussten operativ sterilisiert sein oder eingewilligt haben, während des Erhalts der Studienmedikation und für mindestens 3 Monate danach eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Die Definition einer effektiven Verhütungsmethode basierte auf der Einschätzung des Prüfarztes. Weibliche Partner mussten postmenopausal sein (definiert als 12-monatige Amenorrhö nach der letzten Menstruation). 13. Alle teilnehmenden Patienten mussten bereit und in der Lage sein, den Studienvisiten, Behandlungsplänen, Laboruntersuchungen und anderen Studienprozeduren nachzukommen. **Ausschlusskriterien:** 1. Jeglicher Nachweis einer gemischten Histo- und/ oder Zytologie, welche Bestandteile eines kleinzelligen oder karzinoiden Lungenkarzinoms beinhaltete. Variationen eines Adenokarzinoms waren erlaubt, jedoch durften keine squamösen Bestandteile vorhanden sein. 2. Jegliche andere Mutation als die Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation in Exon 21, mit oder ohne Vorhandensein einer T790M-Mutation in Exon 20. Die Anwesenheit beider Mutationen (Exon-19-Deletion und L858R-Mutation in Exon 21) innerhalb einer Tumorprobe galt ebenfalls als Ausschlusskriterium. 3. Jegliche Anamnese oder Nachweis von Hirnmetastasen oder leptomeningealer Metastasen, auch wenn diese mit einer Strahlentherapie oder Operation in der Vergangenheit behandelt wurden und stabil waren. 4. Jegliche vorherige systemische Anti-Krebsbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Chemotherapie, zielgerichteter Therapien, niedermolekularer Verbindungen, EGFR-TKIs und andere TKIs, monoklonale Antikörper, Impfstoffe gegen Krebs, Strahlentherapie (außer palliativer Strahlentherapie für Läsionen, die bei der Tumorbeurteilung in dieser Studie nicht beobachtet wurden (keine Zielläsionen)). Eine abgeschlossene neoadjuvante/ adjuvante Chemotherapie und/ oder kombinierte Chemo-/ Strahlentherapie war nur in den Fällen erlaubt, in welchen mindestens ein krankheitsfreies Intervall von 12 Monaten zwischen der Beendigung der systemischen Therapie und dem NSCLC-Rezidiv vorlag. Eine vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI oder anderen TKIs war nicht erlaubt. 5. Jegliche Operation (mit Ausnahme kleinerer Eingriffe wie z. B. Lymphknotenbiopsie), palliative Strahlentherapie oder Pleurodese innerhalb von 2 Wochen der Beurteilung zu *Baseline*.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Jegliche klinisch signifikanten gastrointestinalen Anomalien, die möglicherweise die Einnahme, Passage oder Absorption der Studienmedikation (wie z. B. die Unfähigkeit die Medikation oral einzunehmen) beeinträchtigte. 7. Gegenwärtiger Einschluss in eine andere therapeutische klinische Studie. 8. Jegliche psychiatrische oder kognitive Störung, die möglicherweise das Verständnis oder die Wiedergabe der schriftlichen Einwilligungserklärung und/ oder die Einhaltung der Anforderungen dieser Studie einschränkte, sowie bekannter Drogen-/ Alkoholmissbrauch. 9. Vorgeschichte oder gegenwärtig vermutete diffuse nicht-infektiöse Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung (ILD; *Interstitial Lung Disease*), einschließlich: a) Krankheitsvorgeschichte einer ILD, medikamenten-induzierte interstitielle Erkrankung, Strahlenpneumonitis, welche eine Steroidbehandlung erforderte, oder jeglicher Nachweis einer klinisch aktiven ILD. b) Nachweis einer bereits bestehenden idiopathischen Lungenfibrose durch eine CT-Untersuchung zu *Baseline*. c) Unzureichende Lungenfunktion, bestimmt durch eine klinische Untersuchung oder anhand eines arteriellen Sauerstoffpartialdrucks von < 70 Torr. 10. Jegliche Vorgeschichte einer Galaktoseintoleranz, eines Lapp-Laktasemangels oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption. 11. Unkontrollierte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich: a). Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate; b) Instable Angina pectoris innerhalb der letzten 6 Monate; c) Kongestive Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 6 Monate; d) Diagnostiziertes oder vermutetes angeborenes *Long*-QT-Syndrom (Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle); e) Jegliche Vorgeschichte von klinisch signifikanten ventrikulären Arrhythmien (z. B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder *Torsades de pointes*); f) Verlängertes korrigiertes QT-Intervall (QTc) im Elektrokardiogramm (EKG); QTc muss kleiner sein als NCI CTCAE Version 4.0 Grad 2 (≤ 480 ms) unter Verwendung der *Fridericia*- oder *Bazett-Korrekturformel* (QTcF oder QTcB), falls erforderlich durch manuelles Ablesen durch den Prüfarzt. Das EKG konnte zur Überprüfung der Einschlussberechtigung nach dem Management von korrigierbaren Ursachen für die beobachtete QTc-Verlängerung wiederholt werden; g) Jegliche Vorgeschichte eines Herzblocks zweiten oder dritten Grades; h) Eine Herzfrequenz von < 50 Schlägen pro Minute im EKG bei Vorliegen klinischer Symptomen (z. B. Hypotonie, Nachweis einer Hypoperfusion); i) Unkontrollierte Hypertonie. 12. Schwer beeinträchtigte Leberfunktionsstörung (definiert als *Child-*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pugh-Klasse C). 13. Vorherige Malignität: Patienten mit einer Vorgeschichte oder Nachweis einer anderen gegenwärtigen Malignität waren für die Studie nicht geeignet, mit Ausnahme von effektiv behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs oder In-situ-Gebärmutterhalskrebs ohne Hinweise auf eine aktive Erkrankung. 14. Andere schwere akute oder chronische Erkrankung, die das mit der Studienteilnahme oder Verabreichung der Studienmedikation verbundene Risiko erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte, sowie nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten für den Einschluss in diese Studie als ungeeignet klassifiziert. Verwendung von Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Index, die CYP2D6-Substrate (Procainamid, Pimozid, Thioridazin, usw.) waren, vom *Screening* bis zur Randomisierung. Ausgeschlossen wurden auch Patienten, die ein Produkt mit bekannten Effekten auf die Pharmakokinetik von Gefitinib in Bezug auf die Packungsbeilage vom *Screening* bis zur Randomisierung angewendet haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 7 Ländern an 90 Studienzentren durchgeführt. In folgende Ländern (einschließlich der Anzahl der Studienzentren) wurden Patienten in die Studie randomisiert: • China (21 Studienzentren), • Hong Kong (2 Studienzentren), • Italien (13 Studienzentren), • Japan (10 Studienzentren), • Polen (3 Studienzentren), • Südkorea (5 Studienzentren), • Spanien (17 Studienzentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die 452 Studienpatienten wurden in die beiden Behandlungsgruppen (Dacomitinib oder Gefitinib) im Verhältnis 1:1 randomisiert und die Studienmedikation wurde nicht verblindet verabreicht: 1. Intervention: Orale Gabe von 45 mg Dacomitinib pro Tag. 2. Vergleichstherapie: Orale Gabe von 250 mg Gefitinib pro Tag. Die randomisierten Patienten erhielten kontinuierlich einmal täglich eine orale Dosis der Studienbehandlung für bis zu 48 Monate ab dem Datum der ersten Dosierung (C1D1) oder bis eines der folgenden Kriterien erfüllt war (je nachdem, was zuerst eintrat): • Krankheitsprogression, • Einleitung einer neuen Anti-Krebsbehandlung, • inakzeptable Toxizitäten, • globale Verschlechterung gesundheitsbezogener Symptome, • Schwangerschaft, • Widerruf der Einwilligung, • *Lost to Follow-up*, • Tod, • Entscheidung des Prüfarztes bestimmt durch die Protokolleinhaltung, • Studienbeendigung durch den Sponsor oder • Patient erreichte die 48 Monate vom Zeitpunkt der ersten Dosis. Dacomitinib musste mit mindestens 180 ml Wasser, mit oder ohne Nahrung, eingenommen werden. Den Patienten wurde geraten, eine ausgedehnte, ungeschützte Exposition des Sonnenlichtes oder Bräunung für die Studiendauer und bis zur Visite bei Behandlungsende (ungefähr vier Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung) zu vermeiden. Gefitinib war gemäß der lokalen Verschreibungsinformationen der einzelnen Länder einzunehmen. Die Patienten wurden angewiesen, ihre Studienmedikation ungefähr zur selben Zeit, oder aber so nah wie möglich zur selben Zeit, jeden Tag einzunehmen, mit der folgenden Ausnahme: Für protokoll-bedingte Verzögerungen (wie an spezifizierten Tagen der Studienvisiten), wurden die Patienten angewiesen, ihre Studienmedikation nicht einzunehmen bis sie jegliche geplante Vordosis-Beurteilung in der Klinik durchlaufen hatten und hinsichtlich der Fortsetzung der Therapie durch den Prüfarzt untersucht worden waren.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	**Primäres Zielkriterium:** Progressionsfreies Überleben (PFS): Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien (Version 1.1). Das PFS wurde anhand eines verblindeten unabhängigen zentralen radiologischen Review (IRC; *Independent Radiologic Central*) in der Studienpopulation oder durch Tod aus jeglichen Gründen (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) bestimmt. Der IRC-Review wurde von mindestens 2 unabhängigen radiologischen Experten und einem weiteren radiologischen Experten zur Adjudikation durchgeführt. **Sekundäre Zielkriterien:** • Gesamtüberleben: Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Bei mangelnder Bestätigung des Todes wurde die Überlebenszeit zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch lebte, zensiert (d. h. zum letzten bekannten Zeitpunkt des Überlebens im Langzeit-*Follow-up*). Bei fehlenden Informationen nach Einschluss in die Studie wurden Patienten zum Randomisierungsdatum zensiert. • Objektive Ansprechrate: Anteil an Patienten mit einem Besten Gesamtansprechen (BOR; bestes Ansprechen erfasst vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1) entweder charakterisiert als vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen (gemäß RECIST Version 1.1) relativ zur Gesamtzahl der Patienten und bestimmt durch einen verblindeten IRC-Review sowie beurteilt durch den Prüfarzt. Patienten die keine Tumorbeurteilung zu *Baseline* oder danach aufwiesen, wurden als *Non-Responder* betrachtet. Gemäß RECIST Version 1.1 war bei Patienten mit partiellem oder vollständigem Ansprechen keine Bestätigung nach initialer Dokumentation des Ansprechens erforderlich. Patienten, bei denen die Behandlung vor der Bestimmung des besten Ansprechens fehlgeschlagen ist (d. h. aufgrund früher Progression, frühem Tod, früher Toxizität, oder einer symptomatischen Verschlechterung), wurden als *Non-Responder* angesehen. Die folgende Ausnahme wurde gemacht: Patienten, welche die Behandlung mit einer stabilen Erkrankung abgebrochen haben und nachfolgend ein Ansprechen vor Beginn einer neuen Behandlung zeigten, wurden als *Responder* klassifiziert. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und krankheits-/ behandlungsbedingte Symptome: Erhebung anhand des Fragebogens „*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Questionnaire-30 (items)* (EORTC QLQ-C30)" sowie des lungenspezifischen Moduls „*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire-13 (items)* (EORTC QLQ-LC13)". • Allgemeiner Gesundheitszustand: Bewertung anhand des „*EuroQoL-5 Dimensions* (EQ-5D)/VAS"-Fragebogens. **Sicherheit und Verträglichkeit** Dacomitinib vs. Gefitinib: • Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen, • Inzidenz und Schweregrad von *Treatment-Emergent Adverse*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Events, • Inzidenz und Schweregrad von *Treatment-Related Adverse Events*, • Inzidenz und Schweregrad von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, • Inzidenz von Laborauffälligkeiten, • Veränderung in Befunden körperlicher Untersuchungen (EKG, linksventikuläre Auswurffraktion, Vitalparameter). Weitere sekundäre Wirksamkeitsziele: • PFS nach Einschätzung des Prüfarztes: definiert analog dem primären Endpunkt, mit der Ausnahme, dass sich die objektive Krankheitsbeurteilung auf die des Prüfarztes stützte. Auch die Zensierung erfolgte analog der des primären Endpunktes. Unterschiedliche Bewertungen hinsichtlich der Progression gemäß der Einschätzungen des IRC und des Prüfarztes können auf einer Vielzahl an Gründen basieren (z. B. die unterschiedliche Reviewer, Auswahl von Zielläsionen, Unterschiede im Arbeitsablauf). Diese Unterschiede können entweder auf die Messvariabilität (d. h. zufällige Abweichungen, mit fehlendem Zusammenhang zur Behandlungszuordnung) oder systemische Verzerrung in der Bewertung zurückzuführen sein. Ein möglicher Evaluationsbias wurde auf Basis der differentiellen Unstimmigkeit für die *Early Disagreement Rate* (d. h. der positive prädiktive Wert pro Prüfarzt, der die Häufigkeit in welcher der Prüfarzt eine Progression zu einem früheren Zeitpunkt als das IRC innerhalb jedes Behandlungsarms feststellt, im Verhältnis zur Gesamtzahl aller Krankheitsprogressionen quantifiziert). Die *Late Disagreement Rate* quantifiziert die Häufigkeit, mit welcher ein Prüfarzt einen Krankheitsfortschritt später als das IRC feststellte, als ein Verhältnis der Gesamtzahl an Diskrepanzen innerhalb des Behandlungsarms. Beide Raten wurden für jeden Behandlungsarm berechnet und die differentielle Unstimmigkeit beider Maße war definiert als die Rate des Interventionsarms minus der Rate des Kontrollarms. Eine negative differentielle Unstimmigkeit für die *Early Disagreement Rate* und/ oder positive differentielle Unstimmigkeit für die *Late Disagreement Rate* waren ein Anzeichen für einen Bias, dass der Prüfarzt den Interventionsarm favorisierte. • Dauer des Ansprechens: Zeit von der ersten Dokumentation eines objektiven Ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen, je nachdem, was zuerst eintrat) bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Dauer des Ansprechens wurde nur für die Subgruppe der Patienten mit einem objektiven Tumoransprechen berechnet und anhand eines verblindeten IRC-Reviews sowie mittels Beurteilung durch den Prüfarzt erhoben. Die Zensierung erfolgte analog zum PFS. • Charakterisierung der Pharmakokinetik nach Mehrfachdosierung von Dacomitinib sowie seines zirkulierenden Hauptmetaboliten (PF-05199265) bei chinesischen Patienten mit gegenwärtigem Wohnsitz auf dem chinesischen Festland, welche in China geboren wurden und deren Eltern beide chinesischer Abstammung sind (nur für den Dacomitinib-Behandlungsarm).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestimmung der vordosierten Konzentrationen ($C_{troughs}$) von Dacomitinib und seinem zirkulierenden Hauptmetaboliten (PF-05199265) für die Beurteilung der *Steady-State*-Pharmakokinetik (nur für den Dacomitinib-Behandlungsarm, in ausgewählten Studienzentren). • Zeit bis zum Behandlungsversagen (TTF; *Time to Treatment Failure*): Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Behandlungsversagens (d. h. erste Dokumentation einer Krankheitsprogression, Tod jeglicher Ursache oder Abbruch der Behandlung aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat). Patienten, bei denen zuletzt bekannt war, dass diese kein Behandlungsversagen aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung, an der keine Progression dokumentiert wurde, zensiert. Patienten, bei denen zuletzt bekannt war, dass diese kein Behandlungsversagen und keine Krankheitsbeurteilung während der Studie aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • *Restricted mean survival time* RMST(τ): definiert als der Erwartungswert der Variable min(T, τ), wobei T die zur Diskussion stehende *Time-to-Event-Variable* und die Abbruchzeit τ der Zeitpunkt von Interesse ist. Die RMST kann dahingehend interpretiert werden, dass sie die erwartete Zeit, die ein Patient ereignisfrei außerhalb der nachfolgenden Zeit von τ verbringt, beschreibt. Erhebungsmethoden patientenrelevanter Endpunkte: • Erhebung des Gesamtüberlebens ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten mit unbekanntem Lebensstatus werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie lebten, zensiert. • Die Erfassung der patientenberichteten Outcomes mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D/VAS erfolgte zur *Baseline*, sowie nachfolgend zu Tag 1 des jeweiligen Behandlungszyklus (zusätzlich Tag 8 und Tag 15 des ersten Zyklus), der Visite zu Behandlungsende sowie der Nachbehandlungs-*Follow-up*-Visite. Bei jeder Erhebung wurde die Veränderung im Vergleich zur *Baseline* für jedes Symptom/ jede Skala berechnet. Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mindestens 10 Punkte. Eine Veränderung wurde als „verbessert“ klassifiziert, wenn der Score einen Rückgang von ≥ 10 Punkten in den Schmerz-Symptomskalen (Brust; Arm/ Schulter), Atemnot, Fatigue oder Husten zu jedem Zeitpunkt nach *Baseline* aufwies. Eine Veränderung wurde als „verschlechtert“ klassifiziert, wenn der Score einen Anstieg um ≥ 10 Punkte in den Schmerz-Symptomskalen (Brust; Arm/ Schulter), Atemnot, Fatigue oder Husten zu jedem Zeitpunkt nach *Baseline* ohne Verbesserung aufwies. Eine Veränderung wurde als „stabil“ klassifiziert, wenn der Score eine Veränderung um weniger als 10 Punkte in den Schmerz-Symptomskalen (Brust; Arm/ Schulter), Atemnot, Fatigue oder Husten zu jedem Zeitpunkt nach *Baseline* zu jedem Messzeitpunkt aufwies. • Zeit bis zur Verschlechterung (TTD; *Time to Deterioration*) von Schmerz (in Brust oder Arm/ Schulter (EORTC QLQ-LC13)),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Atemnot (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Fatigue (EORTC QLQ-C30) oder Husten (EORTC QLQ-LC13): zusammengesetzter Endpunkt, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt das der Patient einen Anstieg ≥ 10 Punkte nach *Baseline* in jeglichem der ausgewählten patientenberichteten Symptome aufwies. Ein Anstieg des *Scores* um ≥ 10 Punkte in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Zyklen war notwendig, um das Symptom als „Verschlechterung“ zu klassifizieren. Ein Anstieg des *Scores* um ≥ 10 Punkte wurde als klinisch signifikant eingeschätzt und musste über mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen hinweg für das Symptom beibehalten werden, um es als „Verschlechterung“ anzusehen. Die gleichen Analysen wurden für die einzelnen Symptome getrennt durchgeführt. • Erfassung neu aufgetretener, nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (UEs) ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, kodiert mittels MedDRA und CTCAE. • Erfassung von *Treatment-Emergent UEs* ab dem Beginn der Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erfassung schwerwiegender UEs begann der aktive Berichtszeitraum der Ereignisse ab dem Zeitpunkt der Einwilligung des Patienten zur Studienteilnahme bis einschließlich 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**<u>Veränderungen bezüglich der geplanten Analysen:</u>** Im statistischen Analyseplan (SAP) (Version 2; 09. Juni 2015) wurde eine Interimsanalyse (IA) für das OS zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS hinzugefügt. Darüber hinaus wurde ein *Gatekeeping*-Testverfahren zur Steuerung des gesamten Signifikanzniveaus von 0,025 (1-seitig) hinzugefügt, um den primären Endpunkt und wesentliche sekundäre Endpunkte zu testen. Eine Sensitivitätsanalyse des ECOG PS als Stratifikationsfaktor wurde für die stratifizierte Analyse miteinbezogen, falls der ECOG PS ein signifikantes Ungleichgewicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen gemäß FDA-Kommentaren aufwies. In den SAP Version 3 (06. April 2016) wurden zusätzliche sekundäre Endpunkte hinzugefügt, einschließlich TTF und RMST. Zusätzlich änderte sich auch die Reihenfolge der sekundären Zielkriterien, indem PRO hinter OS und ORR verschoben wurden. Diese Änderungen wurden nicht ins Protokoll übertragen, da nicht ausreichend Zeit war, um eine weitere Protokolländerung vor dem finalen Auslesen des PFS zu realisieren. Ein Satz wurde hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass der SAP Version 3 alle vorherigen SAP-Versionen und das Studienprotokoll ersetzt. Nach dem Abschluss des SAP Version 3 wurde eine neue DoR-Analyse in der ITT-Population als Sensitivitätsanalyse hinzugefügt. Diese ist wie das DoR im SAP für *Responder* definiert, aber schließt Patienten ein, die kein objektives Ansprechen mit einer Dauer von 0 Monaten erreichten und als ein Ereignis betrachtet wurden. Dreifache Aufzeichnungen von EKGs wurden nur im SAP und nicht im Protokoll angegeben. Bei Kombinationsvisiten von Patienten (*Screening*- und *Baseline*-Visiten oder *Baseline* und Zyklus 1/Tag 1-Visiten) wurde von den Studienzentren die gleiche EKG-Information und Datum/Uhrzeit für jeden EKG-Parameter für die beiden Visiten eingegeben. Es wurden keine dreifachen EKGs für die Studie ausgeführt, da die Studienzentren nicht dafür geschult waren, dreifache Aufzeichnungen zu erfassen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Fallzahlen** Es wurde geschätzt, dass ca. 440 randomisierte Patienten und ein Minimum an 256 PFS-Ereignissen erforderlich waren, um eine *Power* von 90 % zu erreichen, um eine Verbesserung des PFS um ≥ 50 % zu erkennen. Dies entspricht einer Verbesserung des medianen PFS von 9,5 auf mindestens 14,3 Monate bei Patienten im Dacomitinib-Arm gegenüber den Patienten im Gefitinib-Arm in der *Intent-to-Treat* (ITT)-Population, mit einem *Hazard Ratio* von ≤ 0,667, unter der Verwendung eines stratifizierten *Log-rank*-Tests bei einseitigem $\alpha = 0,025$, einer Randomisierung im Zuteilungsverhältnis von 1:1 und einer Zensierungsrate von ca. 42 %. Am Studienende testete die primäre Analyse das *Hazard Ratio* (Dacomitinib/Gefitinib) ≥ 1 versus < 1 auf Basis eines einseitigen stratifizierten *Log-rank*-Tests. Die Studie sollte als positiv betrachtet werden, wenn der einseitige stratifizierte *Log-rank*-Test für das PFS zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS bei einem Signifikanzlevel von 0,025 liegt. Für die Subgruppenanalyse von Patienten des chinesischen Festlands

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(basierend auf der Annahme der gleichen Zensierungsrate wie zuvor) werden mindestens 200 Probanden benötigt, um 122 PFS-Ereignisse mit einer *Power* von 83 % zu generieren, um eine PFS-Verbesserung von ≥50 % bei einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,10 zu erkennen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Für den primären Endpunkt PFS wurde weder eine Interimsanalyse geplant noch durchgeführt. Eine Interimsanalyse wurde für das OS zeitgleich mit der finalen Analyse für das PFS durchgeführt, wie es im SAP Version 3 vordefiniert war. Die Ergebnisse der Interimsanalyse für das OS sind im Interims-Studienbericht nicht enthalten und werden separat dargestellt. Die finalen OS-Ergebnisse werden in einem separaten Dokument berichtet, nachdem die finalen OS-Daten vorliegen und das Datenmanagement abgeschlossen ist. Studienabbruch Patienten konnten jederzeit auf eigenen Wunsch von der Behandlung zurücktreten oder von den jeweiligen Prüfärzten und Sponsoren aus Sicherheits-, Verhaltens- oder administrativen Gründen zurückgewiesen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte auf einem interaktiven Sprach-/Web-Erkennungssystem (IWRS; *Interactive Web Response System*).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme Dacomitinib versus Gefitinib im Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurde anhand folgender Faktoren stratifiziert: - Rasse (japanisch, festlandchinesisch, sonstig ostasiatisch, nicht-asiatisch) - EGFR-aktivierender Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21).
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	Ein zentrales IWRS wurde zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studienteilnahme und der Randomisierung für die Aufnahme der Patienten in die Studie sowie zur Arzneimittelverwaltung verwendet. Allen Studienzentren wurde ein Referenzhandbuch mit Informationen zur Vorgehensweise beim *Screening*, der Randomisierung und der Arzneimittelnachbestellung zur Verfügung gestellt. Patienten, die eine schriftliche Einverständniserklärung abgaben, erhielten eine individuelle Identifikationsnummer, die bei der *Screening*-Visite vom zentralen IWRS generiert wurde. Sobald die Patienteneinwilligung bestätigt wurde, wurden die Patienten nach einem Computer-generierten zufälligen Code des IWRS randomisiert, um sicherzustellen, dass die Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe entsprechend der Stratifikationsfaktoren Ethnie und EGFR-Mutationsstatus in etwa vergleichbar ist.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS. Weitere Details befinden sich im darüber liegenden Item 9.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Probanden: Unverblindet b) Behandler: Unverblindet c) Ermittler der Zielgrößen: Unverblindet (Prüfärzte) und Verblindet (IRC)[*] Obwohl ein doppelblindes einem offenen Studiendesign vorzuziehen gewesen wäre, entschied man sich aufgrund der unterschiedlichen Paradigmen der Dosisreduktion (Dacomitinib-Patienten reduzierten die Dosismenge, während die Frequenz (täglich) konstant blieb; bei Patienten unter Gefitinib änderte sich hingegen die Dosierungshäufigkeit, wobei die Dosismenge gleich blieb) sowie der aus der Überkapselung resultierenden Größe schwierig einzunehmenden Gefitinib-Kapsel, für ein *Open-Label*-Design. Zusätzlich wurde die zur Verblindung erforderliche Überkapselung der Gefitinib-Tablette als zu groß und unrealistisch angesehen, da es nicht dem vermarkteten Produkt entsprach. Die Zeit bis Gefitinib in einer verblindeten Darreichungsform zur Verfügung gestellt werden hätte können, hätte zu einer signifikanten Verzögerung des Studienbeginns von mehr als einem Jahr geführt und eine potenziell vorteilhafte Behandlungsoption für die Patienten somit erst zu einem späteren Zeitpunkt verfügbar gemacht. [*]Im Hinblick auf das *Open-Label*-Design dieser Studie wurden Maßnahmen im Protokoll zur Minimierung der Verzerrung bei der Bewertung des primären Endpunkts (PFS) hinzugefügt. Das Tumoransprechen wurde durch einen verblindeten IRC-Review bestimmt, basierend auf PFS gemäß IRC-Review bestimmt. Das Personal und die Delegierten des Sponsors wurden ebenfalls für die Überprüfung aller Daten hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend da offenes Studiendesign
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes:</u>** <u>Progressionsfreies Überleben (PFS):</u> Das PFS wurde auf Basis der ITT-Population analysiert und anhand von *Kaplan-Meier*-Kurven dargestellt. Die mediane Ereigniszeit (und andere Quartile) sowie das entsprechende zweiseitige 95 %-KI für den Median wurden je Behandlungsarm bereitgestellt. Die Wahrscheinlichkeit des PFS zu klinisch bedeutsamen Zeitpunkten wurde geschätzt und anhand eines 95 %-KI, basierend auf der *Greenwood*-Methode, dargestellt. Unterschiede hinsichtlich des PFS zwischen dem Dacomitinib- und dem Gefitinib-Arm wurden mit einem Cox-Regressionsmodell (d. h., für geschätztes *Hazard Ratio* und das 95 %-KI) und einem einseitigen *Log-rank*-Test ($\alpha = 0{,}025$) für einseitigen p-Wert analysiert, beides stratifiziert nach Rasse (japanisch vs. festlandchinesisch vs. sonstig ostasiatisch vs.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht-asiatisch) und EGFR-aktivierendem Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), basierend auf den Werten zum Zeitpunkt der Randomisierung. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** Analyse-Set: ITT-Population <u>Gesamtüberleben (OS):</u> Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell (d. h., für geschätztes *Hazard Ratio* und das 95 %-KI) sowie einem einseitigen *Log-rank*-Test (α = 0,025) analysiert, beides stratifiziert nach Rasse (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-aktivierendem Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), basierend auf den Werten zum Zeitpunkt der Randomisierung. Die OS-Schätzwerte wurden anhand von *Kaplan-Meier*-Methode ermittelt. Die mediane Überlebenszeit(sowie andere Quartile) sowie das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden je Behandlungsarm bereitgestellt. Stratifizierte Analysen unter Verwendung von Stratifizierungsfaktoren mit denselben Kategorien und Werten, wie diese zum Zeitpunkt der Randomisierung, sowie andere als zum Zeitpunkt der Randomisierung (z. B. EGFR-Status gemäß Zentrallabor), hätten auch als Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden können. Eine Sensitivitätsanalyse mit ECOG PS wurde als Stratifizierungsfaktor in die stratifizierte Analyse einbezogen, falls ein signifikantes Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des ECOG PS bestand. Eine Interimsanalyse wurde für OS zur gleichen Zeit wie die finale Analyse für das PFS durchgeführt. <u>Gesamtüberleben nach 30 Monaten (OS_{30m})</u> Das OS_{30m} wurde mittels der *Kaplan-Meier*-Methode geschätzt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für log [-log(OS_{30m})] wurde unter Verwendung einer Normalapproximation berechnet und rücktransformiert, um ein KI für das OS_{30m} zu erhalten. Eine Sensitivitätsanalyse des OS_{30m} konnte durchgeführt werden, indem das OS für Patienten, die nach Krankheitsprogression eine neue Antikrebsbehandlung begonnen hatten, zum Startzeitpunkt einer neuen Antikrebsbehandlung zensiert wurde. Darüber hinaus konnte das OS_{30m} innerhalb der Subgruppe der Patienten, die nach einer vom Prüfarzt dokumentierten Progression die Studienbehandlung nicht fortgesetzt haben, analysiert werden. <u>Progressionsfreies Überleben (PFS), beurteilt durch den Prüfarzt:</u> Unterschiede im PFS zwischen den Behandlungsarmen, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt, wurden anhand eines Cox-Regressionsmodells (d. h. für geschätztes *Hazard Ratio* und das zugehörige 95 %-KI) sowie eines einseitigen *Log-rank*-Tests (α = 0,025) unter Verwendung der gleichen Stratifizierungsfaktoren, die bei der Primäranalyse angewendet wurden, analysiert. Die Schätzwerte der PFS-Kurven wurden anhand der *Kaplan-Meier*-Methode ermittelt und grafisch dargestellt. Die mediane Ereigniszeit (und andere Quartile) sowie das entsprechende zweiseitige 95 %-KI für den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Median wurden für jeden Behandlungsarm bereitgestellt. Die Wahrscheinlichkeit des PFS zu klinisch bedeutsamen Zeitpunkten wurde geschätzt und mit einem 95 %-KI dargestellt, basierend auf der *Greenwood*-Methode. <u>Bestes Gesamtansprechen (BOR) und Objektive Ansprechrate (ORR):</u> Das BOR wurde je Behandlungsarm zusammengefasst. Das beste Ansprechen konnte einer stabilen Erkrankung zugeordnet werden, sofern die Kriterien dafür mindestens einmal nach Studieneinschluss in einem Mindestintervall von 6 Wochen erfüllt waren. Die ORR wurde je Behandlungsarm zusammen mit dem entsprechenden exakten zweiseitigen 95 %-KI zusammengefasst, unter Verwendung einer auf der Binomialverteilung basierenden Methode. Der *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test wurde, stratifiziert nach Rasse (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus (basierend auf den Werten bei Randomisierung) verwendet, um die ORR zwischen den beiden Behandlungsarmen zu vergleichen. Der Schätzer des relativen Risiko-Verhältnis wurde verwendet, um den Behandlungseffekt auf die ORR gegenüberzustellen. Eine Punktschätzung und ein zweiseitiges 95 %-KI wurde unter Verwendung der Normalapproximation berechnet. Zusätzlich konnte der *Pearson* Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der ORR zwischen den beiden Behandlungsarmen herangezogen werden. Im Falle zu kleiner Werte (< 5) in einer der Zellen der Kontingenztafel kam ein exakter Test zum Einsatz. Die Ansprechrate je Behandlungsarm wurde ebenfalls für jede Ebene der *Baseline*-Stratifizierungsvariablen zusammengefasst und zusammen mit dem entsprechenden exakten zweiseitigen 95 %-KI präsentiert, basierend auf der Binomialverteilungsmethode. <u>Dauer des Ansprechens (DoR):</u> Die Dauer des Ansprechens wurde für die Subgruppe der Patienten mit objektivem Krankheitsansprechen anhand der *Kaplan-Meier*-Methode zusammengefasst und gegebenenfalls grafisch dargestellt. Die mittlere Ereigniszeit (falls zutreffend) und das zweiseitige 95 %-KI für den Median wurden für jeden Behandlungsarm berechnet. Gegebenenfalls wurden der Median, das 25 % und das 75 % Perzentil für die DoR für jede Ebene der Stratifizierungsvariablen zu *Baseline* je Behandlungsarm berechnet. Falls die Anzahl der Patienten, die ein vollständiges und ein partielles Ansprechen erfahren haben, für die Anwendung der *Kaplan-Meier*-Methode zu klein war, wurden deskriptive Statistiken oder Listen vorgesehen. Diese DoR-Analysen basierten auf den Ergebnissen des verblindeten IRC-Reviews. Die auf einer Beurteilung des Prüfarztes basierende DoR wurde als unterstützende Analysen herangezogen. Wenn eine ausreichende Anzahl an Patienten eine Behandlung erhalten hat, die sich von der Behandlungsgruppe, zu der sie randomisiert wurden, unterscheidet, konnten gemäß statistischem Analyseplan die Sekundäranalysen auch als Sensitivitätsanalyse auf Basis der *As-Treated*-Population ausgewertet werden. <u>Zeit bis zum Behandlungsversagen (TTF):</u> Es wurden 2 Varianten der TTF analysiert: In der primären Variante basierte der Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression auf RECIST Version 1.1, bestimmt anhand eines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		IRC-Review. In der zweiten Variante basierte der Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression auf RECIST Version 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt. Ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell (d. h. für das geschätzte *Hazard Ratio* und das zugehörige 95 %-KI), ein einseitiger *Log-rank*-Test ($\alpha = 0{,}025$) sowie die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie zur Primäranalyse wurden verwendet, um Unterschiede hinsichtlich der TTF in den beiden Behandlungsgruppen zu analysieren. Schätzwerte der TTF-Kurven, die anhand der *Kaplan-Meier*-Methode erhalten wurden, wurden aufgeführt sowie grafisch dargestellt. Die mediane Ereigniszeit (und andere Quartile) sowie das entsprechende zweiseitige 95 %-KI für den Median wurden für jeden Behandlungsarm bereitgestellt. Wahrscheinlichkeiten der TTF zu klinisch bedeutsamen Zeitpunkten wurden geschätzt und anhand eines 95 %-KI, basierend auf der *Greenwood*-Methode, dargestellt. <u>Patientenberichtete Endpunkte (PRO; *Patient-Reported Outcomes*):</u> Die PRO-Endpunkte beinhalteten Bewertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und krankheits-/ behandlungsbezogene Symptome (gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13), sowie des allgemeinen Gesundheitsstatus (gemessen anhand des EQ-5D und der EQ-5D/VAS) für alle Patienten, nach Behandlungsarm, je nach Zuteilung bei Randomisierung. Die PRO-Bewertungen beinhalteten auch die TTD für Schmerzen (in Brust oder Arm/ Schulter), Atemnot, Fatigue oder Husten. Die PRO-Analysen wurden für alle Patienten je Behandlungsarm durchgeführt. Die auswertbare PRO-Population (*Evaluable Population*) war die Basis für die Analysen zu Veränderungen zwischen *Baseline* und der TTD. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die krankheits-/ behandlungsbezogenen Symptome wurden mittels des EORTC QLQ-C30 und dem entsprechenden Modul für Lungenkrebs, EORTC QLQ-LC13, ausgewertet. Der EQ-5D-Fragebogen wurde zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitsstatus verwendet. Anhand separater Tabellen wurde für jeden Behandlungsarm der Mittelwert (und Standardabweichung), das 95 %-KI und der Median (sowie der Bereich) der absoluten Werte des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-LC13 (*Multiple-Item*- und *Single-Item-Scale-Scores*) sowie des EQ-5D/VAS zum jeweiligen Zeitpunkt zusammengefasst. Ein Diagramm, das die Mittelwerte zusammen mit den Fehlerbalken der Standardfehler (SE) über die Zeit darstellt, wurde für jede Skala in jedem Behandlungsarm bereitgestellt. Es wurden auch Tabellen zur Verfügung gestellt, um für jede Behandlungsgruppe die mittlere Änderung seit *Baseline* für EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-LC13 *Multiple-Item*- und *Single-Item-Scale-Scores* sowie für den EQ-5D/VAS (und das 95 %-KI), die mediane Veränderung (sowie den Bereich) und die Anzahl an Patienten, die die Skala je Behandlungsarm zu jedem Zeitpunkt der Bewertung vollständig ausgefüllt haben, zusammenzufassen. Ein Diagramm, das die mittlere Veränderung je Behandlungsarm zusammen mit den Fehlerbalken der SE-Fehler zu jedem Zeitpunkt der Bewertung darstellt, wurde zur Verfügung gestellt. Die Anzahl und der Anteil von Patienten, die sich in Bezug auf alle Symptome und Funktionsbereiche, die globale Lebensqualität (QoL) und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Single-Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 verbesserten, verschlechterten oder stabil blieben, wurden ebenfalls zusammengefasst und zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die Patienten wurden gemäß der 10-Punkte-Veränderung als „verbessert“, „stabil“ oder „verschlechtert“ klassifiziert, welche anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 von Patienten als klinisch signifikant wahrgenommen wurden: - Ein Patient wurde als „verbessert“ eingestuft, wenn der *Score* eine Abnahme von ≥ 10 Punkten hinsichtlich der Symptome Schmerz (Brust; Arm/ Schulter), Atemnot, Fatigue oder Husten zu jedem Zeitpunkt nach *Baseline* aufwies. - Ein Patient wurde als „verschlechtert“ eingestuft, wenn der *Score* eine Steigerung von ≥ 10 Punkten hinsichtlich der Symptome Schmerz (Brust; Arm/ Schulter), Atemnot, Fatigue oder Husten zu jedem Zeitpunkt nach *Baseline* aufwies. - Ein Patient wurde als „stabil“ eingestuft, wenn der *Score* eine Veränderung von < 10 Punkten hinsichtlich der Symptome Schmerz (Brust; Arm/ Schulter), Atemnot, Fatigue oder Husten seit *Baseline* zu jedem Bewertungszeitpunkt aufwies. Die Anzahl und der Anteil an Patienten, die „verbesserte“, „stabile“ oder „verschlechterte“ Symptome zu den Bewertungszeitpunkten angaben, wurden unter Verwendung des *Pearson*-Chi-Quadrat-Tests zusammengefasst und zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Der Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D, wurde von denjenigen Patienten analysiert, die zu jedem Bewertungszeitpunkt für jede der fünf Dimensionen mit „keine“, „einige“ oder „extreme“ Schwierigkeiten antworteten. Die Korrelation zwischen den patientenberichteten Symptomen Schmerz, Atemnot, Fatigue und Husten und des objektiven Tumoransprechens wurde ebenfalls untersucht. Patienten, die in den spezifischen Krankheitssymptomen eine Verbesserung zeigten, wurden mit dem objektiven Gesamtansprechen in jedem Behandlungsarm kreuztabelliert. Um die tatsächlichen *Scores* und Veränderungen zu *Baseline* zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen, wurde eine *Repeated-Measures-Mixed-Effects*-Modellierung für die *Multiple-Item- und Single-Item-Scale-Scores* der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sowie für die EQ-VAS und den *Utility-Score* durchgeführt. Jedes Modell besaß Terme für den Achsenabschnitt, den linearen Zeittrend, die Behandlungsgruppe, Kovariate zu *Baseline* und die Interaktion der Zeit in Abhängigkeit von der Behandlung. Die Terme für Schnittpunkt und Steigung waren zufällige Effekte mit einer angenommenen unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix. Zusätzlich wurde angenommen, dass jede Beobachtung mit Fehler gemessen wurde, und die Fehlerterme unabhängig voneinander war. Ein *Sandwich*-Schätzer wurde verwendet, um die Varianz der Terme der festen Effekte zu schätzen. Das *Kenward-Roger*-Verfahren wurde verwendet, um die Freiheitsgrade anzupassen. Alle Parameterschätzungen wurden unter Verwendung der eingeschränkten *Maximum-Likelihood*-Schätzung erhalten. <u>Zeit bis zur Verschlechterung (TTD; *Time to Deterioration*):</u> Als ein zusammengesetzter Endpunkt, wurde die TTD bei Schmerzen (in Brust oder Arm/ Schulter aus EORTC QLQ-LC13), Atemnot (aus EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Fatigue (aus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		EORTC QLQ-C30) oder Husten (aus EORTC QLQ-LC13) definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt das der Patient einen Anstieg ≥ 10 Punkte nach *Baseline* in jeglichem der ausgewählten patientenberichteten Symptome aufwies. Ein Anstieg des *Scores* von ≥ 10 Punkten wurde als klinisch signifikant angesehen und musste für mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen beibehalten worden sein, so dass das Symptom als „Verschlechterung" zum Zweck für diese Analyse eingestuft wurde. Die Patienten wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu welchem sie letztmalig eine Beurteilung hinsichtlich Schmerz (in der Brust oder im Arm/ Schulter), Atemnot, Fatigue oder Husten durchgeführt hatten, außer sie wiesen eine „Verschlechterung" zum Zeitpunkt des Datenschnitts auf. Die TTD des zusammengesetzten Endpunkts Schmerz (in der Brust oder im Arm/ Schulter), Atemnot, Fatigue oder Husten sowie jedes der Symptome einzeln wurde unter Verwendung der *Kaplan-Meier*-Methode zusammengefasst. Ein unstratifizierter *Log-rank*-Test war die vorrangige Methode, um die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen. Die geschätzten *Kaplan-Meier*-Plots wurden für jedes Symptom dargestellt. Der unstratifizierte *Log-rank*-Test war hier ebenfalls die beste Methode, um die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zwischen den beiden Behandlungsarmen zu vergleichen. Die mediane Zeit und das zweiseitige 95 %-KI für den Median wurden ebenfalls dargestellt, basierend auf der *Brookmeyer-Crowley*-Methode. Das *Hochberg*-Verfahren wurde verwendet, um bei Bedarf mehrere Vergleiche vorzunehmen. Eine Sensitivitätsanalyse wurde ohne die Bedingung zweier aufeinanderfolgender Zyklen durchgeführt, um ein Symptom als „Verschlechterung" einzustufen, unter Verwendung der gleichen Methodik und zusammenfassenden Statistik. <u>Restricted Mean Survival Time (RMST[τ]):</u> RMST(τ) wurde mittels der *„Area under the Curve"* (*Kaplan-Meier*) über [0; τ] geschätzt. Der Behandlungseffekt zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde über differenzielle Maßnahmen (z. B. die Differenz in RMST oder die relative Differenz in RMST als Prozentsatz von τ) bewertet. <u>Die RMST für PFS und OS konnte herangezogen werden, wenn die *Proportional-Hazard*-Annahme für diese beiden Endpunkte nicht erfüllt war.</u> RMST(τ) für PFS: τ war präspezifiziert als das Minimum aus: • 2,5 × erwartete mediane PFS-Zeit (14,3 Monate) für den Dacomitinib-Behandlungsarm (d. h. 35,8 Monate), • Längste beobachtete PFS-Zeit für den Dacomitinib-Behandlungsarm, • Längste beobachtete PFS-Zeit für den Gefitinib-Behandlungsarm. RMST(τ) für OS: τ war präspezifiziert als das Minimum aus: • 2 × erwartete mediane OS-Zeit (34,5 Monate) für den Dacomitinib-Behandlungsarm (d. h. 69,0 Monate), • Längste beobachtete OS-Zeit für den Dacomitinib-Behandlungsarm,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Längste beobachtete OS-Zeit für den Gefitinib-Behandlungsarm.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>PFS (gem. IRC oder Prüfarzt):</u> - Vergleich der Behandlungsarme unter Verwendung des unstratifizierten *Log-rank*-Tests mit einem einseitigen α = 0,025 und einem Cox-Regressionsmodells. - Vergleich der Behandlungsarme unter Verwendung anderer Testverfahren (z. B. *Wilcoxon*-Test), für Fälle, in denen die Annahmen des *Proportional-Hazard*-Modells nicht erfüllt waren. - Subgruppenanalysen: o Definition der Subgruppen anhand der Patientencharakteristika zur *Baseline*: Für jeden Behandlungsarm wurde der Median (und andere Quartile) des PFS und ein zweiseitiges 95 %-KI für jede Ebene der stratifizierten Variablen bereitgestellt und weitere Subgruppen anhand der Patientencharakteristika zur *Baseline* bestimmt, je nach Eignung. o Definition der Subgruppen anhand mehrerer Charakteristika, je nach Eignung. o Andere Subgruppen (z. B. geographische Regionen, wie China, ex-China, nicht-Asien, Japan oder andere Länder, wie von den lokalen Regulierungsbehörden gefordert). - Vergleich der Behandlungsarme anhand von Analysen (d. h. Cox-Regressionsmodell für das geschätzte *Hazard Ratio* und das zugehörige 95 %-KI sowie ein *Log-rank*-Test mit einseitigem α = 0,025 für den einseitigen p-Wert), beides stratifiziert nach (japanisch, festlandchinesisch, sonstig ostasiatisch, nicht-asiatisch) und EGFR-aktivierendem Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21) in der AT-Population. - Stratifizierte Analysen unter Verwendung von Stratifizierungsfaktoren mit den gleichen Kategorien und Werten wie diejenigen, die bei der Randomisierung und solche die nicht bei der Randomisierung verwendet wurden konnten ebenfalls als Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden (z. B. EGFR-Status bestätigt durch den von der FDA zugelassenen *Qiagen Therascreen* EGFR-Test) oder das Hinzufügen der T790M-Mutation als eine weitere Kategorie, wenn der Anteil der Patienten mit T790M-Mutation ausreichend hoch war (z. B. > 20 %)). - Eine Sensitivitätsanalyse mit ECOG PS wurde als Stratifizierungsfaktor in die stratifizierte Analyse miteinbezogen, insofern ein signifikantes Ungleichgewicht in ECOG PS zwischen den Behandlungsarmen bestand. - Zusätzliche Zensurregeln konnten untersucht werden, inklusive die nicht-Zensierung einer neu beginnenden Antikrebsbehandlung. Weitere Subgruppenanalysen wurden für TTD und DoR durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie ARCHER 1050 für den 1. Datenschnitt (Abbildung 35) und 2. Datenschnitt (Abbildung 36)
13a	Anzahl der	Insgesamt wurden 452 Patienten randomisiert, welche im Verhältnis 1:1 auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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	die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. a) Randomisiert (entspricht der ITT-Population): - Dacomitinib: 227 - Gefitinib: 225 b) Behandlung erhalten (*As-Treated*-Population; entspricht der *Safety*-Population): - Dacomitinib: 227 - Gefitinib: 224 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (entspricht der ITT-Population) - Dacomitinib: 227 - Gefitinib: 225
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Abbruch der Studienphase, Darstellung auf Basis der ITT-Population (Datenschnitt: 29.07.2016). A: Dacomitinib Studienabbruch: n = 91 Tod: n = 76 Proband verweigerte weiteren Follow-up: n = 14 Lost-to-Follow-up: n = 1 B: Gefitinib Studienabbruch: n = 105 Tod: n = 91 Proband verweigerte weiteren Follow-up: n = 10 Lost-to-Follow-up: n = 1 Patient erfüllte Teilnahmekriterien nicht: n = 3 Abbruch der Behandlungsphase, Darstellung auf Basis der AT-Population (Datenschnitt: 29.07.2016). A: Dacomitinib Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 0 Behandlungsabbruch: n = 161 Krankheitsprogression: n = 79 Globale Verschlechterung des Gesundheitszustands: n = 26 Unerwünschtes Ereignis (TEAE): n = 40 Unerwünschtes Ereignis (non-TEAE): n = 1 Patientenentscheidung: n = 8 Andere Gründe: n = 7 B: Gefitinib Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 1 Behandlungsabbruch: n = 186

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheitsprogression: n = 113 Globale Verschlechterung des Gesundheitszustands: n = 33 Unerwünschtes Ereignis (TEAE): n = 27 Protokollverletzung: n = 2 Lost-to-Follow-up: n = 1 Patientenentscheidung: n = 4 Andere Gründe: n = 6
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Behandlung des ersten Patienten: 09. Mai 2013 Letzte Visite: 29. Juli 2016 Nachbeobachtung: Studie läuft noch
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Patienten wurden in der Studie über einen Zeitraum von maximal 48 Monaten beobachtet. Die Studie ist derzeit noch laufend, aber es liegen zwei Datenschnitte vor. Das voraussichtliche Ende der Studie ist im Dezember 2020.

a: nach CONSORT 2010.

AT: As treated; BOR: *Best overall response*; CT: Computertomographie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CYP2D6: Cytochrom P450 2D6; DoR: *Duration of Response*; EGFR: epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor-Mutation; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Questionnaire-30 (items)*; EORTC QLQ-LC13: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire-13 (items)*; EQ-5D: *EuroQoL-5 Dimensions*; FDA: U. S. *Food and Drug Administration;* FFPE: Formalin-fixiert Paraffin-eingebettet; HRQoL: *Health-related quality of life*; IA: Interimsanalyse; IEC: *Independent Ethics Committee*; ILD: *Interstitial Lung Disease*; IRB: *Institutional Review Board*; IRC: *Independent Radiologic Central*; ITT: Intent-to-Treat; IWRS: *Interactive Web Response System*; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI: *National Cancer Institute;* NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: *Objective Response Rate*; OS: *Overall Survival;* PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: *Progression-free Survival*; PK: Pharmakokinetik; PRO: *Patient-Reported Outcomes*; PS: *Performance Status*; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; RMST: *Restricted mean survival time*; SAP: Statistischer Analyseplan; SE: Standard error; TEAE: *Treatment emergent adverse events*; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; TTD: *Time to Deterioration*; TTF: *Time to Treatment Failure*; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: *Upper Limit of Normal*; UPCR: *Urine protein:creatinine ratio*; VAS: Visuelle Analogskala.

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

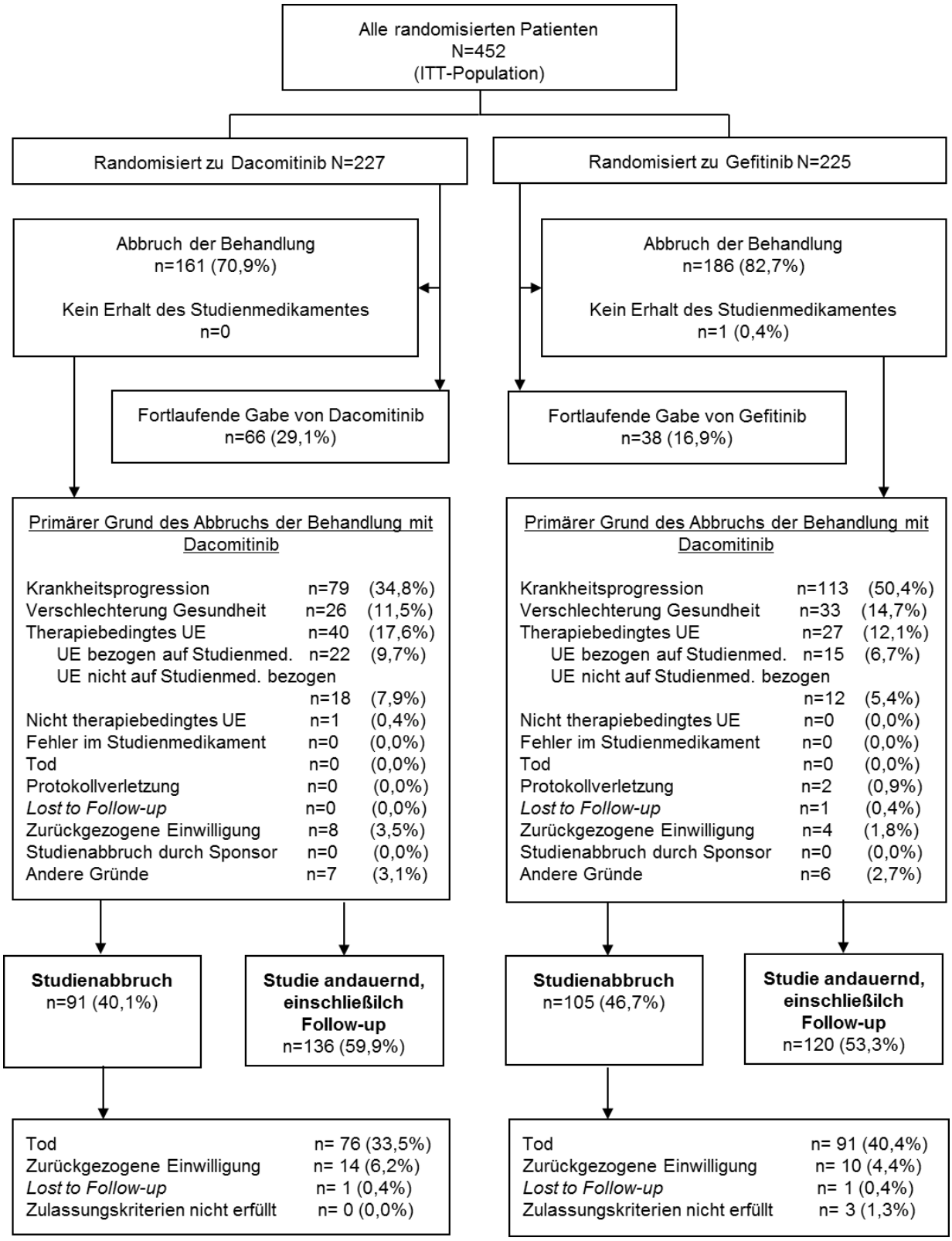


Abbildung 35: Patientenfluss der Studie ARCHER 1050 zum 1. Datenschnitt (29.07.2016)

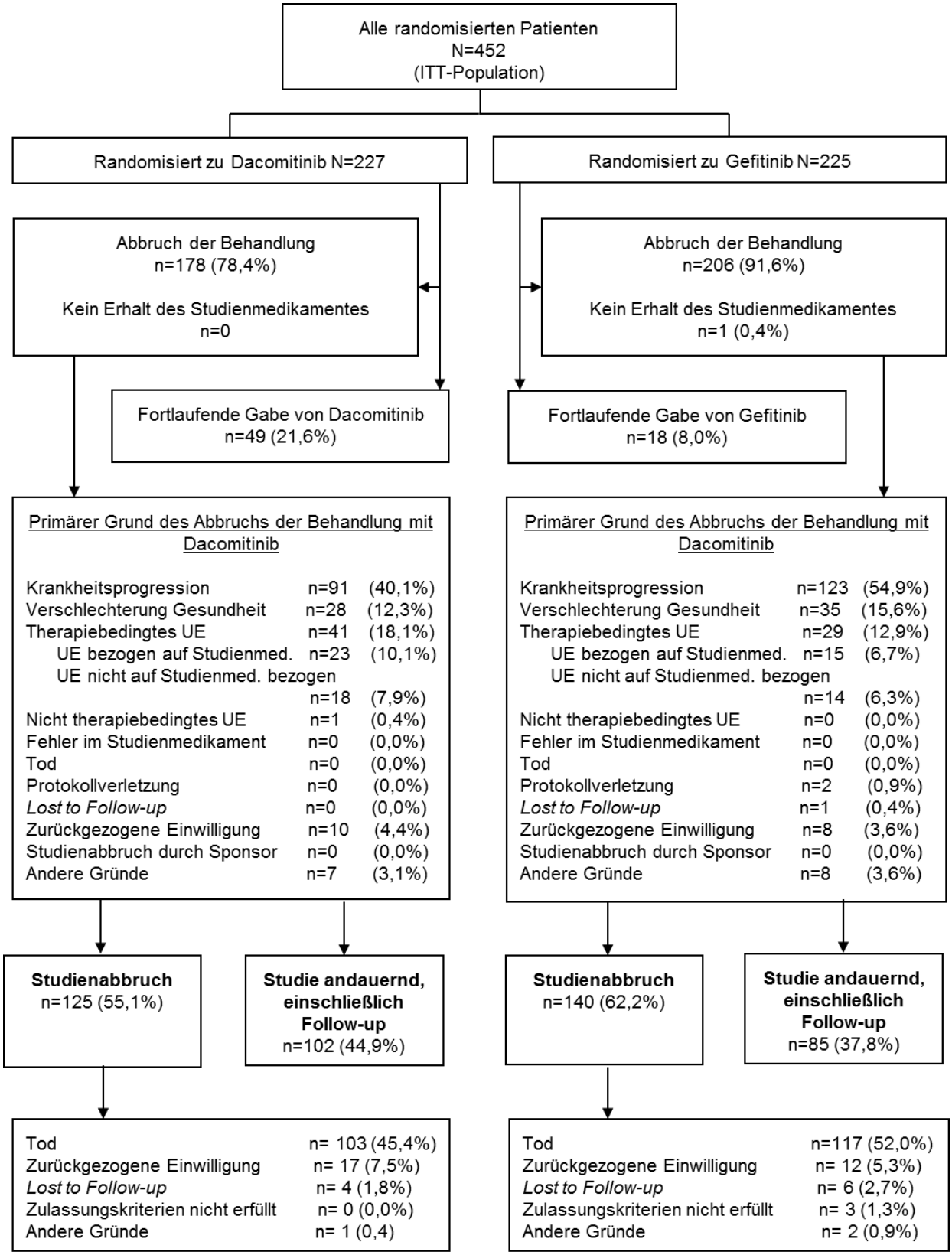


Abbildung 36: Patientenfluss der Studie ARCHER 1050 zum 2. Datenschnitt (17.02.2017)

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 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARCHER 1050

Studie: ARCHER 1050

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht ARCHER 1050: ARCHER 1050: A Randomized, Open-Label, Phase 3, Efficacy and Safety Study of Dacomitinib (PF-00299804) Versus Gefitinib for the First Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation(s)	A
Studienprotokoll ARCHER 1050: ARCHER 1050: A Randomized, Open-Label, Phase 3, Efficacy and Safety Study of Dacomitinib (PF-00299804) Versus Gefitinib for the First Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation(s)	B
Studienpublikation ARCHER 1050: Wu, Y. L., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K. et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. Oncology 2017; 18(11): 1454-1466.	C
Studienpublikation ARCHER 1050: Mok, T. S., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K. et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(22): 2244-2250.	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

Es handelt sich bei der Studie ARCHER 1050 um eine internationale, multizentrische randomisierte Phase-III-Studie. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde über ein *Interactive Web Response System* (IWRS) gewährleistet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie ARCHER 1050 handelt sich um eine randomisierte offene Phase-III Studie, bei der die Patienten nicht verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie ARCHER 1050 handelt sich um eine randomisierte offene Phase-III Studie, bei der die Behandler nicht verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich bei der Studie um eine randomisierte zweiarmige Studie handelt, bei der die Patienten verdeckt und unabhängig sowie unter Einbeziehung verschiedener Patientencharakteristika den beiden Therapiearmen zugeordnet wurden, wird trotz des offenen Studiendesigns unter Berücksichtigung der fehlenden ergebnisabhängigen Berichterstattung sowie fehlender sonstiger Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Es handelt es sich bei der Studie ARCHER 1050 um eine offene, zweiarmige Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben unverblindet erfolgte. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne Subjektivität festgestellt werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vorliegend. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Es handelt es sich bei der Studie ARCHER 1050 um eine offene, zweiarmige Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben durch einen verblindeten unabhängigen radiologischen zentralen Review beurteilt wurde. Folglich ist davon auszugehen, dass trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und Behandlern, das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes nicht beeinflusst.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt wurde objektiv durch einen verblindeten unabhängigen zentralen Review erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Zudem liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher trotz des offenen Studiendesigns insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsspezifische/Lungenkrebsspezifische Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30/LC13

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Es handelt es sich bei der Studie ARCHER 1050 um eine offene, zweiarmige Studie, bei der die Fragebögen des EORTC QLQ-C30/LC13 von den Patienten selbst beantwortet wurden. Diese hatten aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes als potentiell hoch eingestuft.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Es handelt es sich bei der Studie ARCHER 1050 um eine offene, zweiarmige Studie, bei der die Einschätzung des Gesundheitszustandes anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D von den Patienten selbst berichtet wurde. Diese hatten aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes als potentiell hoch eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen: UE, SUE, UE nach CTCAE Grad ≥ 3, UE, die zum Therapieabbruch führen, UE von besonderem Interesse, UE nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Es handelt es sich bei der Studie ARCHER 1050 um eine offene, zweiarmige Studie. Die Nebenwirkungen wurden von den Patienten berichtet sowie vom behandelnden Prüfarzt dokumentiert. Beide Parteien hatten dabei aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über die Therapiezuteilung der Patienten. Dies kann insgesamt zu einer höheren Aufmerksamkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen und folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Interventions- als auch des Kontrollarms führen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Durch die fehlende Verblindung und der damit einhergehenden Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit sowohl der Behandler als auch der Patienten und der unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen den Gruppen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe *Baseline*-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Tabellen und Abbildungen – RCT

G.1 Kaplan-Meier-Kurven zum Progressionsfreien Überleben (PFS)

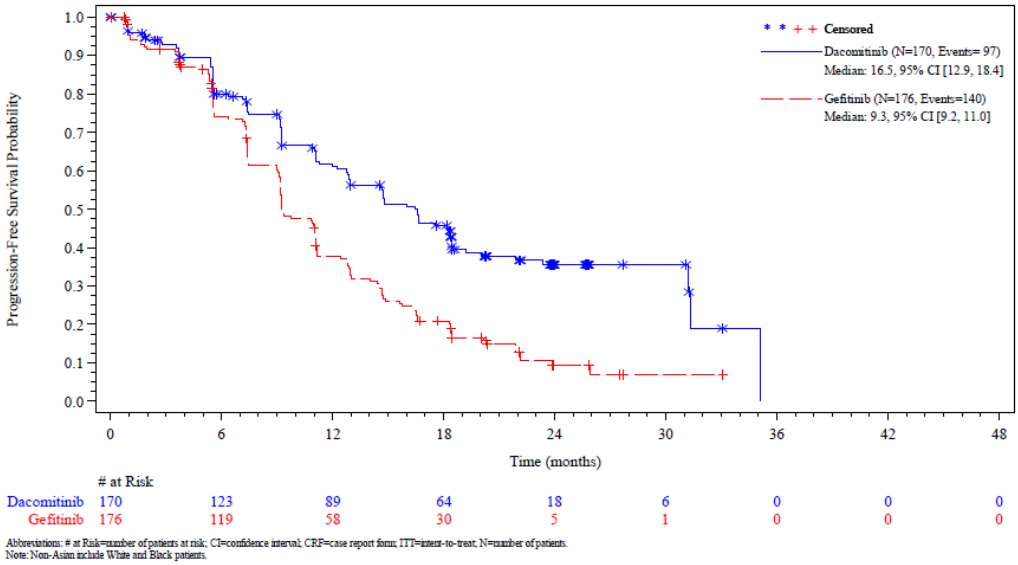


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Asiatisch)“ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ zum 1. Datenschnitt (29.07.2016) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (74)

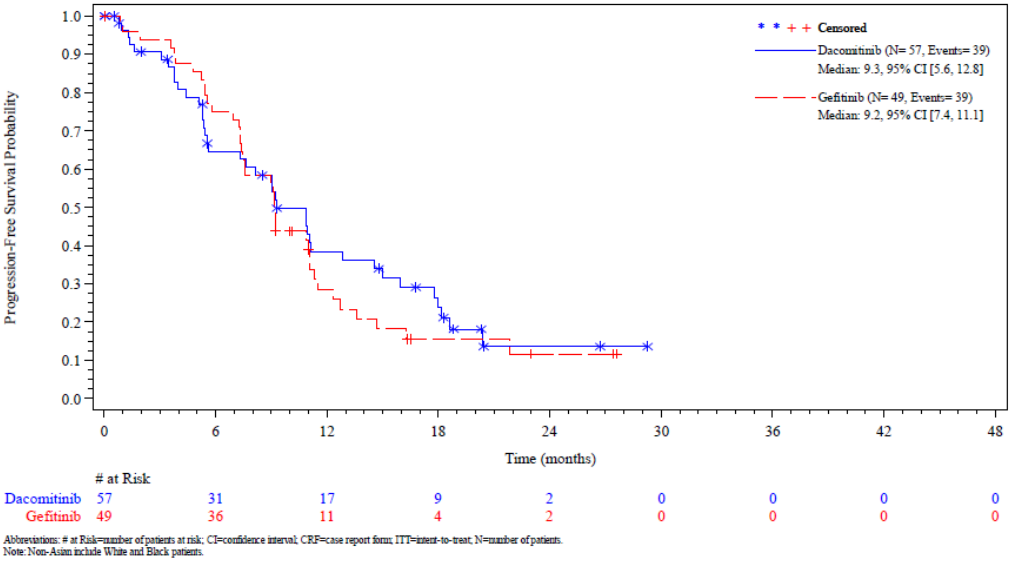
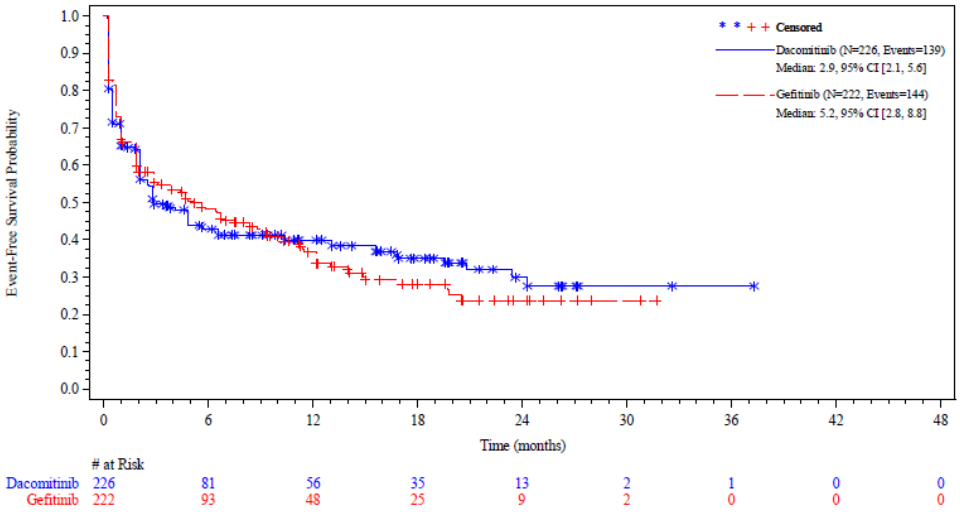


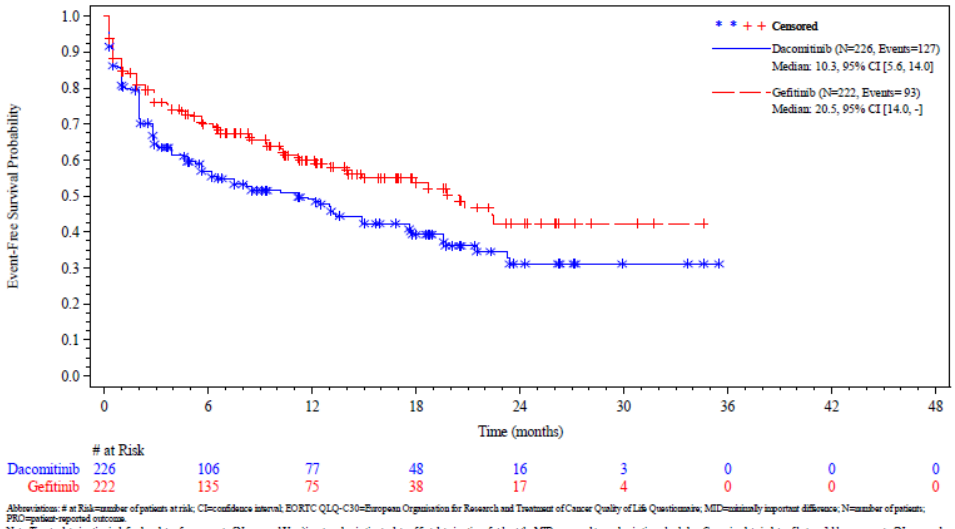
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ zum 1. Datenschnitt (29.07.2016) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (74)

G.2 Kaplan-Meier-Kurven zur krankheitsspezifischen Symptomatik (EORTC QLQ-C30)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Fatigue at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Fatigue.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Müdigkeit/ Fatigue (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (60)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Nausea and Vomiting at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Nausea and Vomiting.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Übelkeit/Erbrechen (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (60)

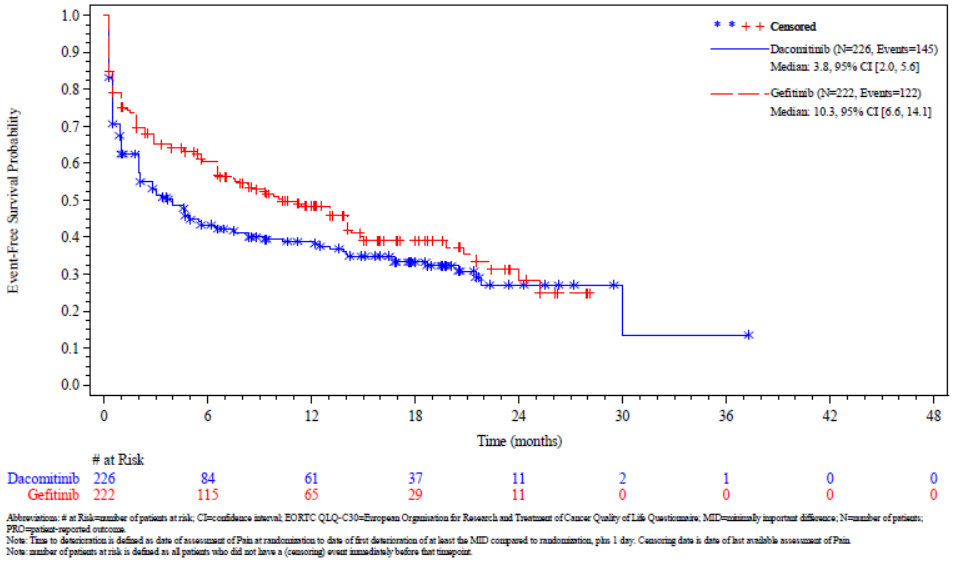


Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schmerzen (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (60)

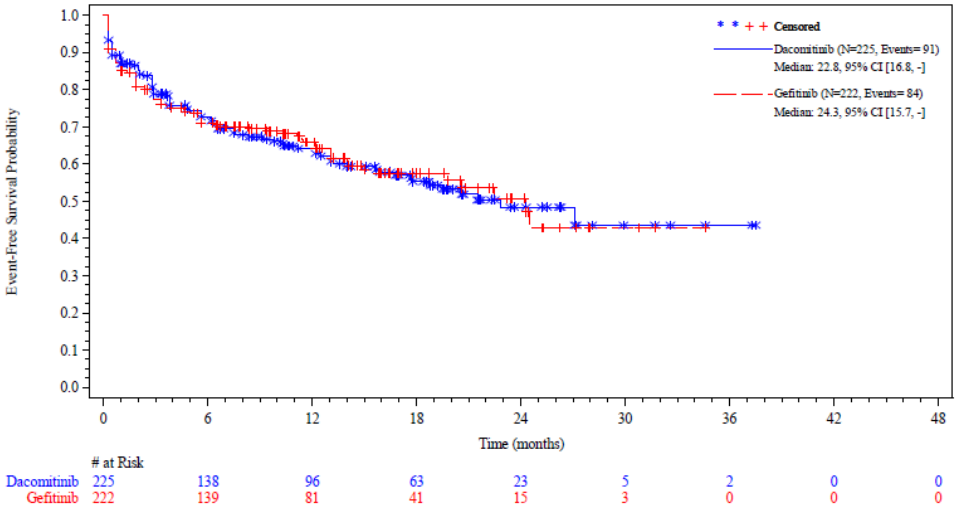


Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (60)

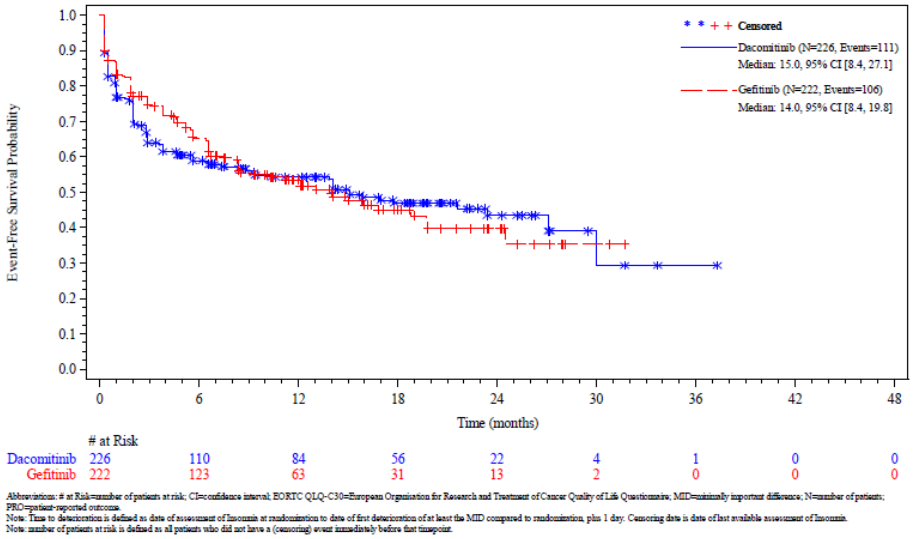


Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (60)

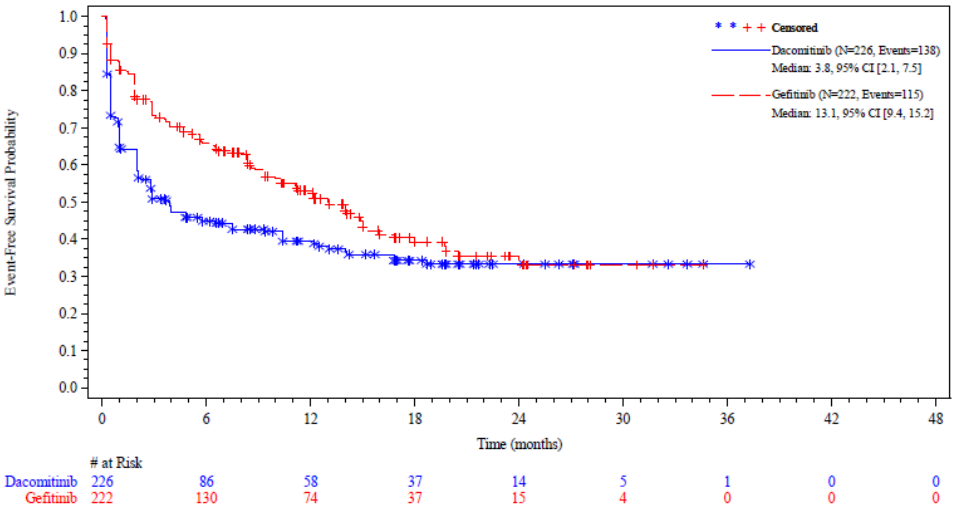


Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (60)

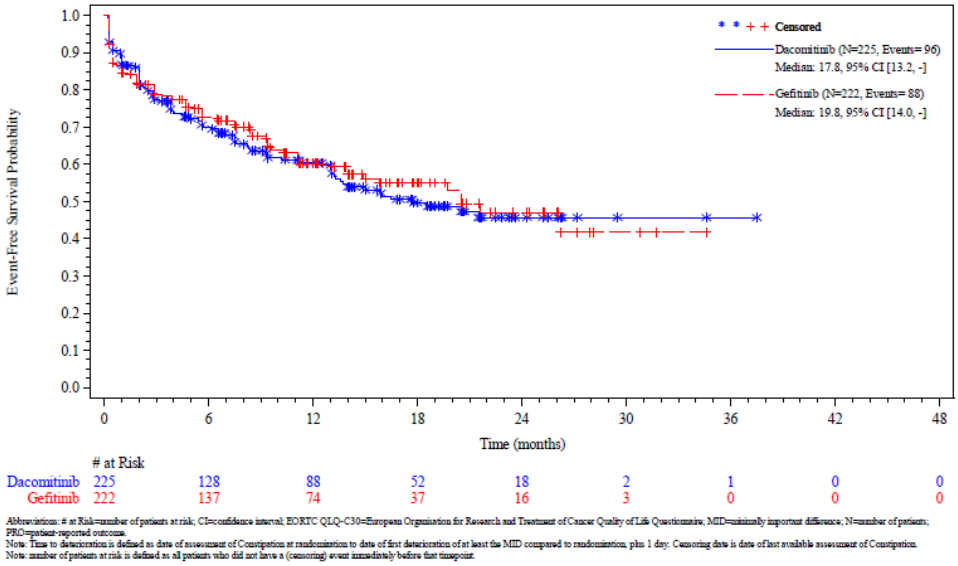


Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Obstipation (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (60)

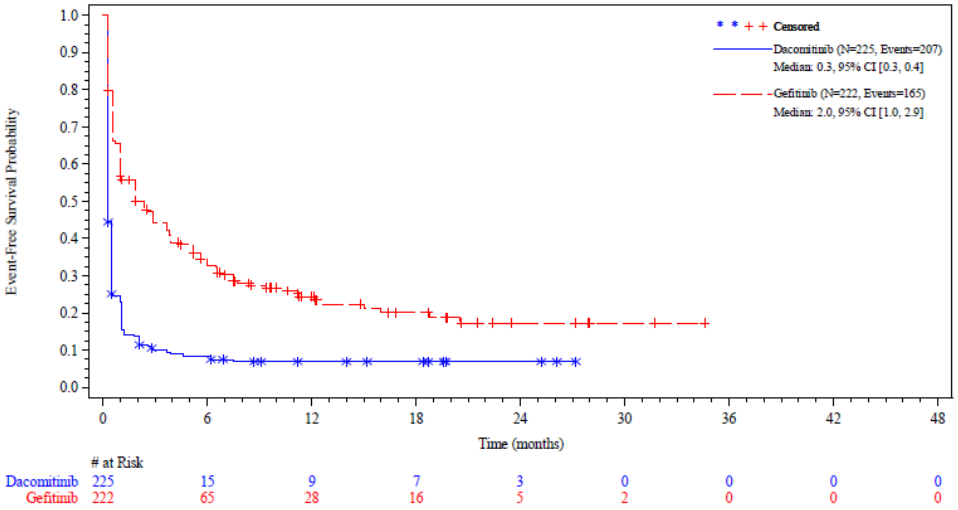
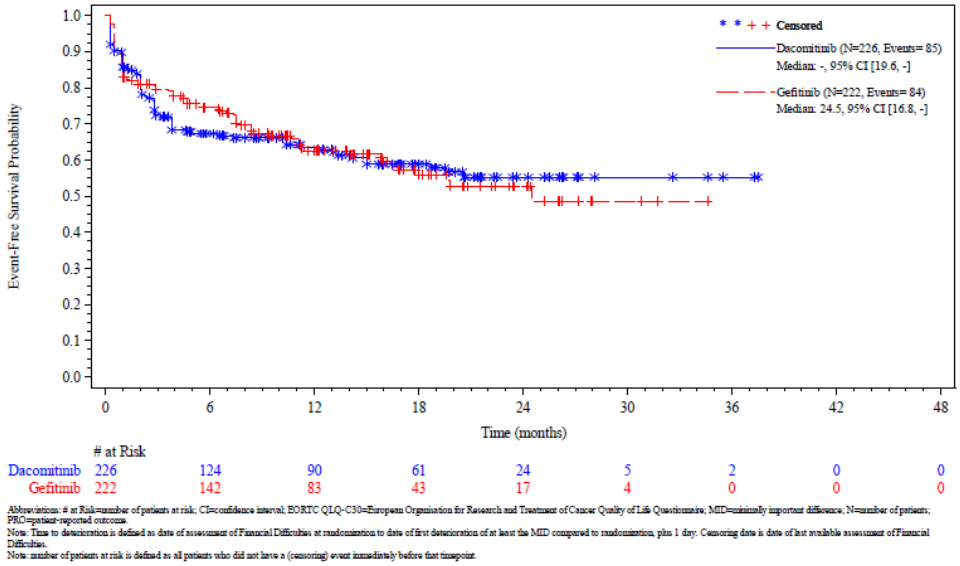
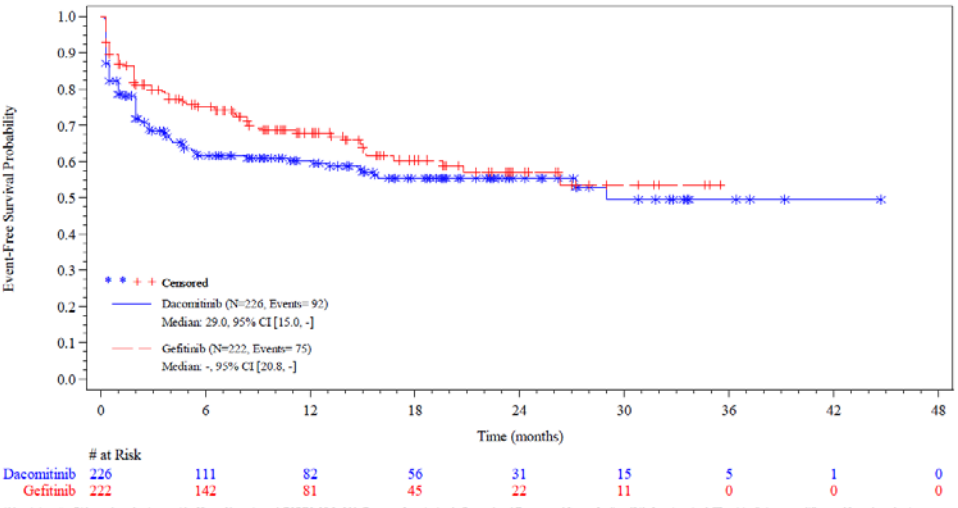


Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Diarrhö (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (61)



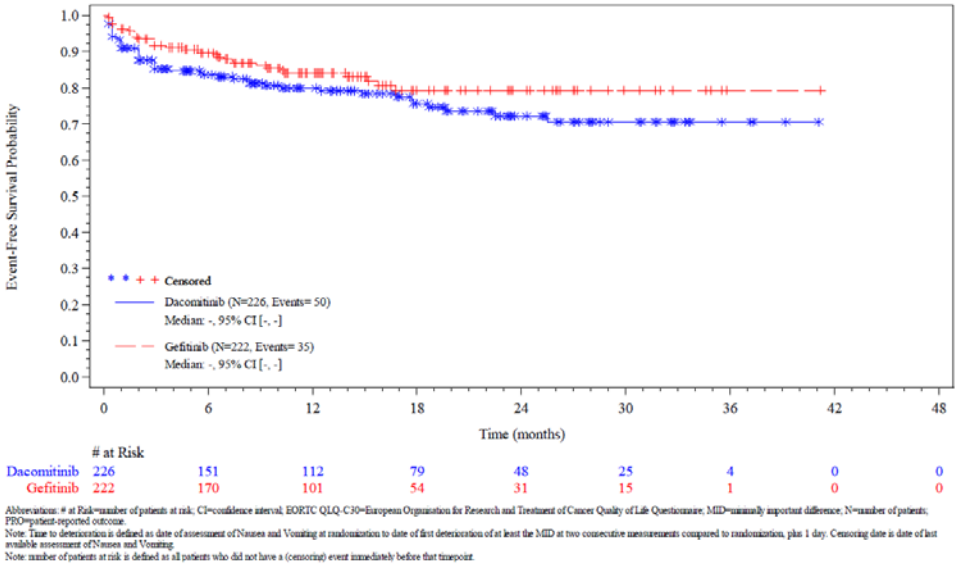
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Financial Difficulties at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Financial Difficulties.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (61)



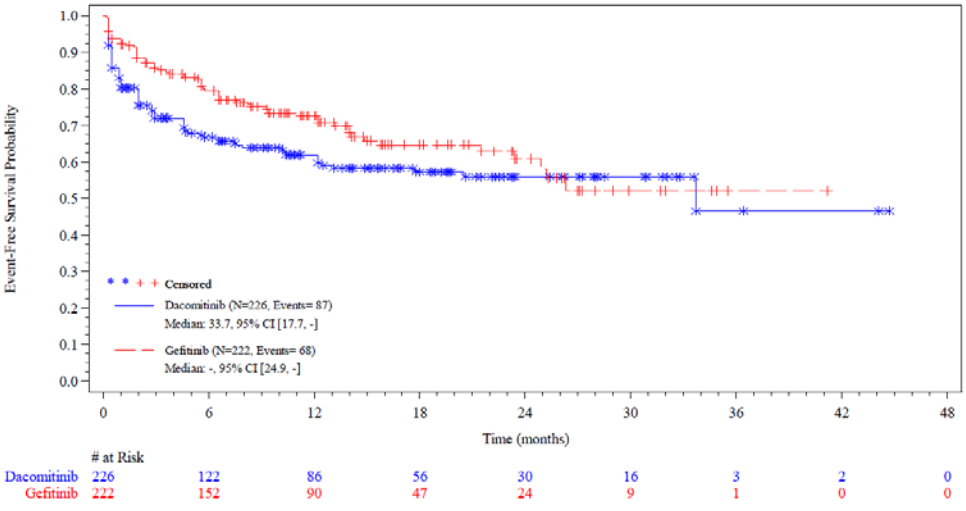
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Fatigue at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Fatigue.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Müdigkeit/ Fatigue (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



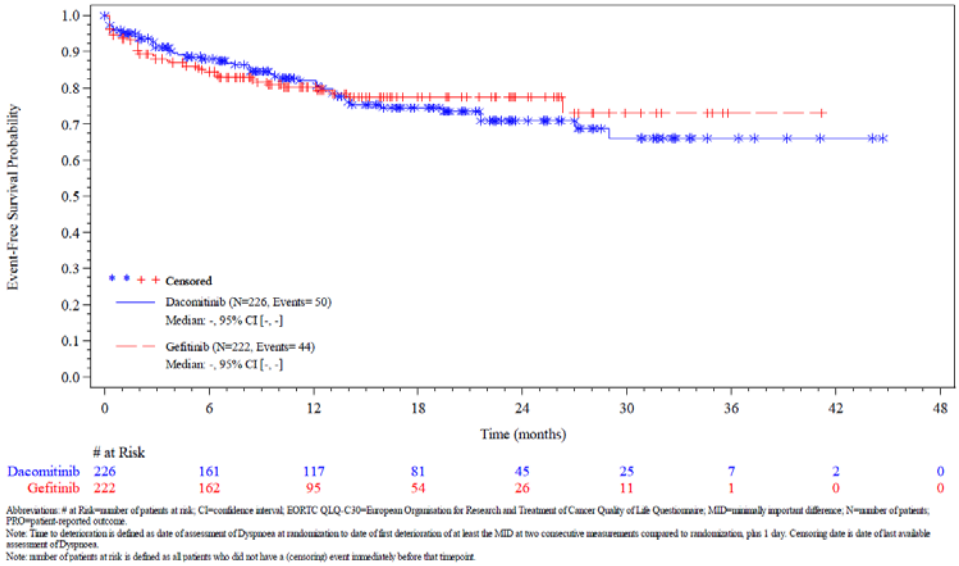
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Nausea and Vomiting at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Nausea and Vomiting.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Übelkeit/ Erbrechen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



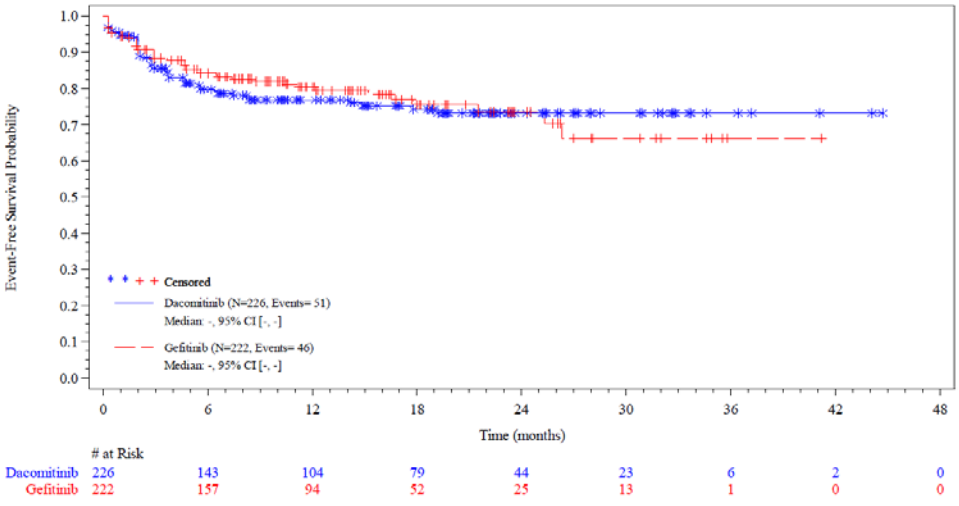
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



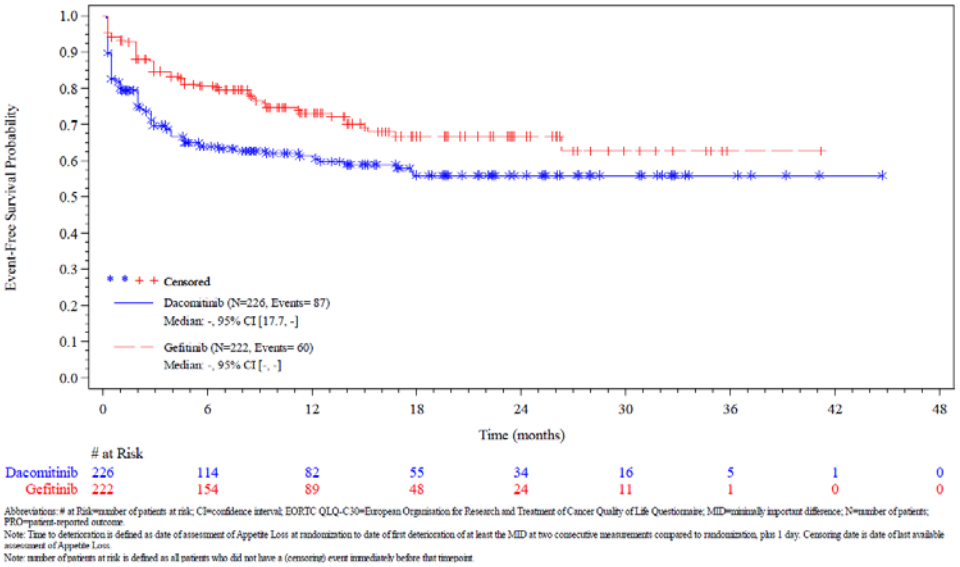
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Dyspnoea at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Dyspnoea.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



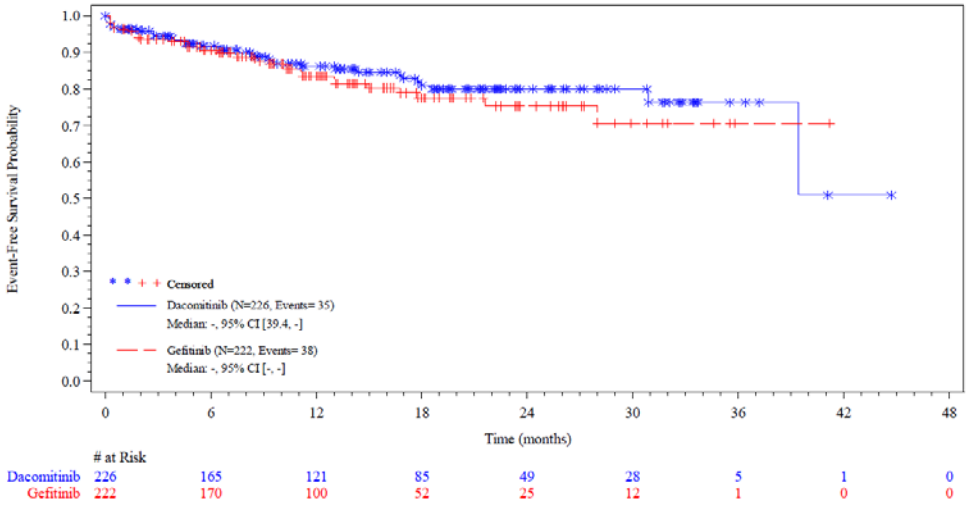
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Insomnia at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Insomnia.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



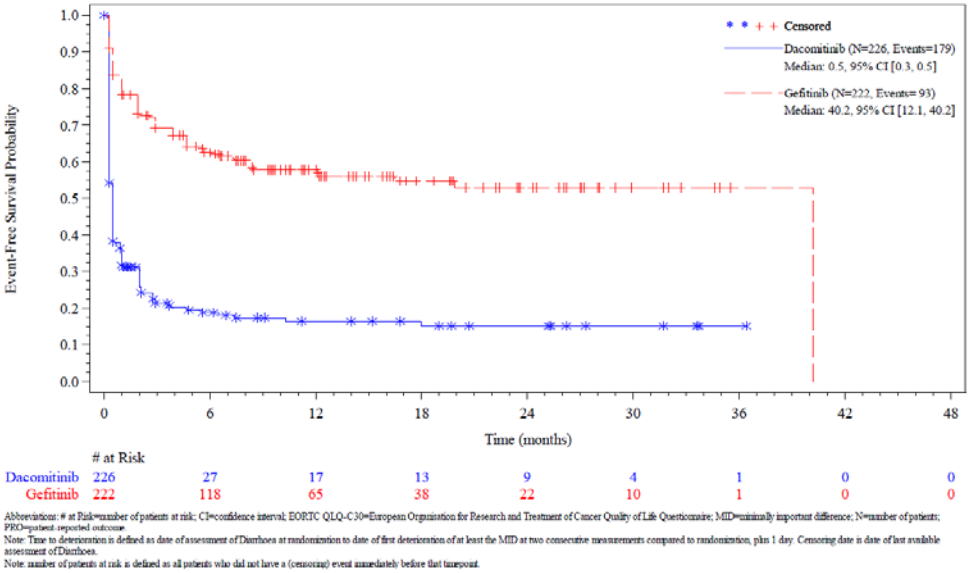
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Appetite Loss at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Appetite Loss.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



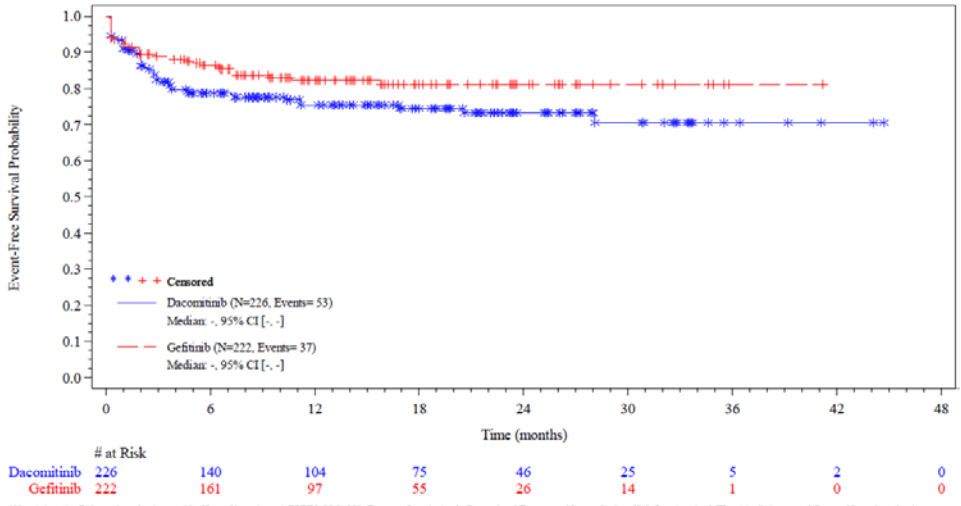
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Constipation at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Constipation.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Obstipation (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



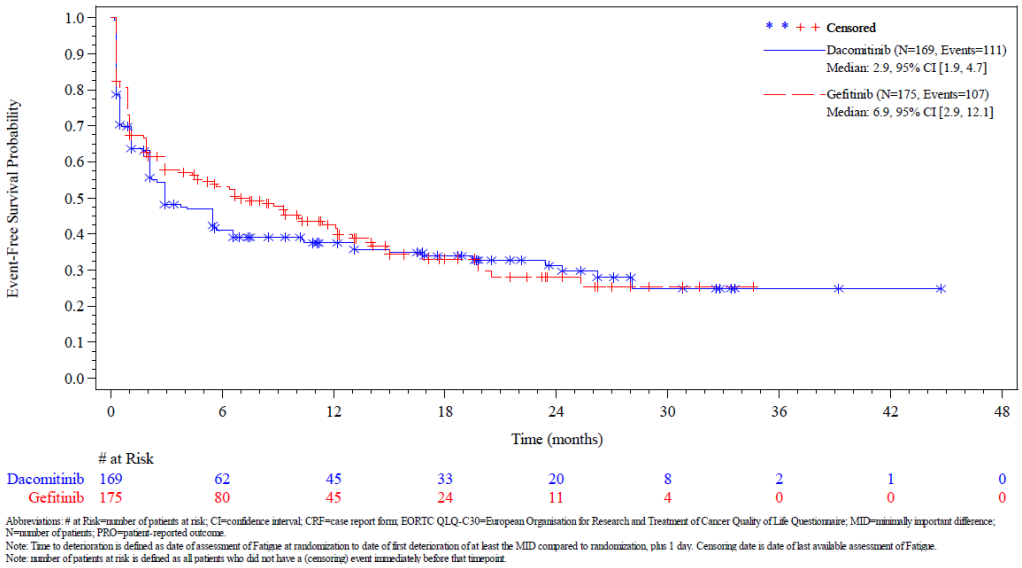
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Diarrhoea at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Diarrhoea.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Diarrhö (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Financial Difficulties at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Financial Difficulties.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

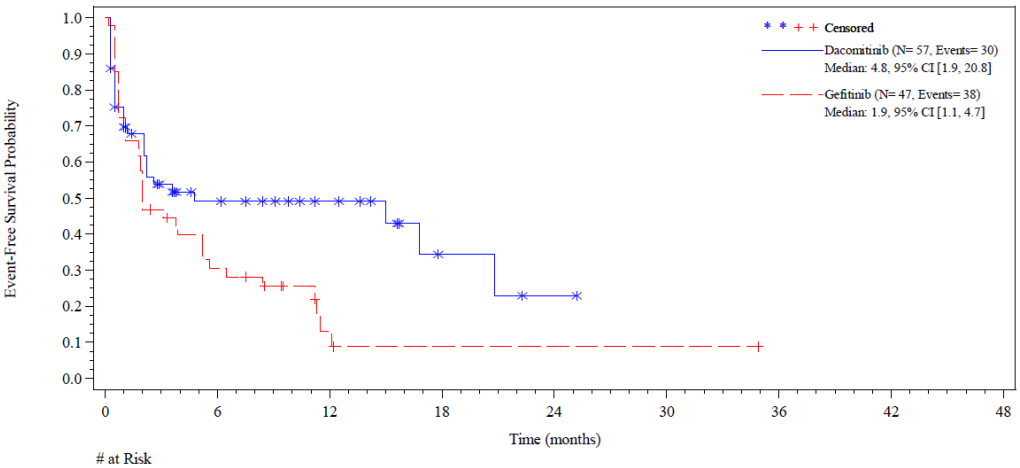
Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für die krankheitsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



# at Risk								
Dacomitinib	169	62	45	33	20	8	2	1	0
Gefitinib	175	80	45	24	11	4	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Fatigue at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Fatigue.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

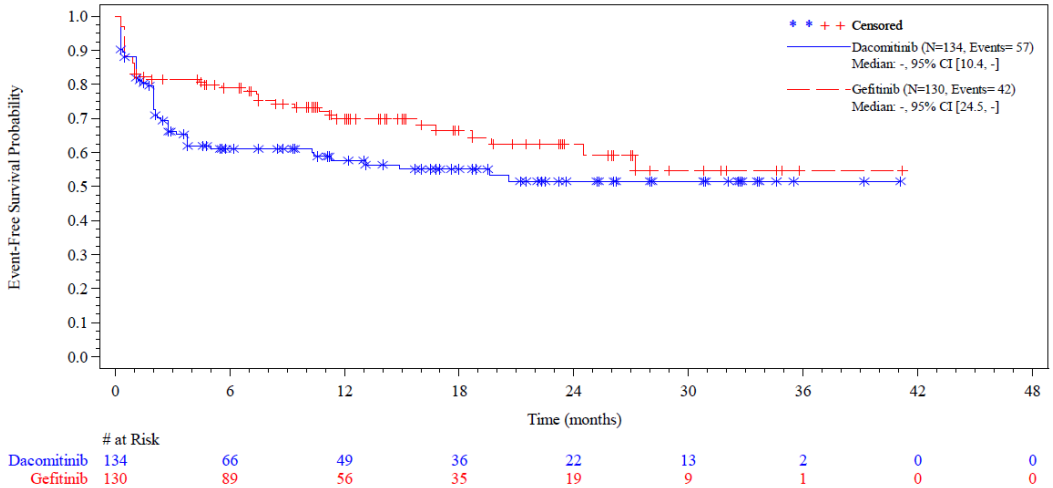
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Asiatisch)“ für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Müdigkeit/Fatigue (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



# at Risk								
Dacomitinib	57	19	11	3	1	0	0	0	0
Gefitinib	47	13	3	1	1	1	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Fatigue at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Fatigue.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

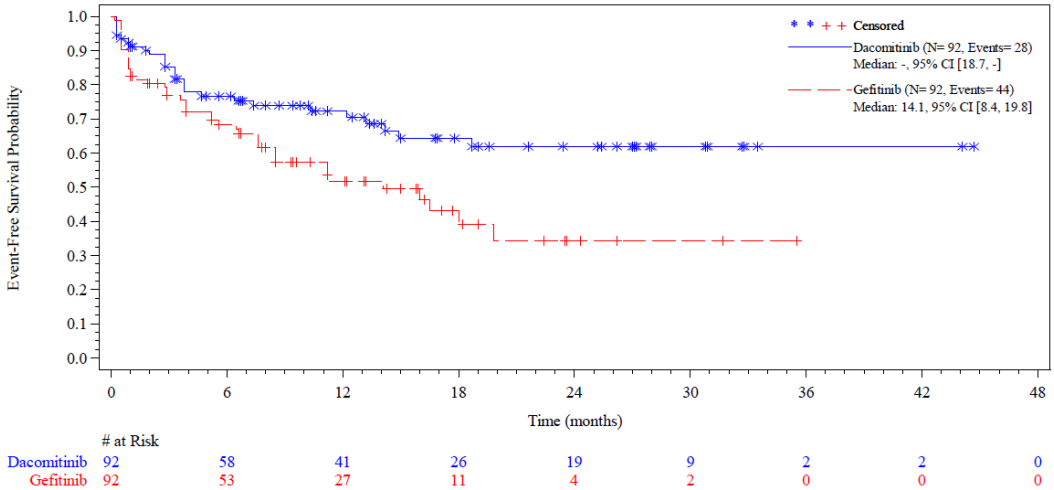
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Müdigkeit/Fatigue (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (58)



# at Risk									
Dacomitinib	134	66	49	36	22	13	2	0	0
Gefitinib	130	89	56	35	19	9	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EGFR=epidermal growth factor receptor; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Financial Difficulties at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Financial Difficulties.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion)“ für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)

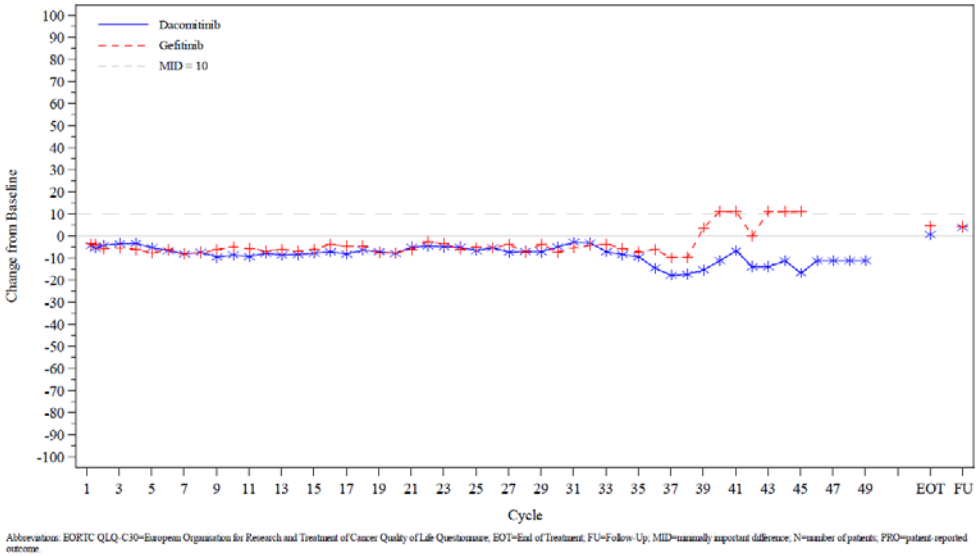


# at Risk									
Dacomitinib	92	58	41	26	19	9	2	2	0
Gefitinib	92	53	27	11	4	2	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EGFR=epidermal growth factor receptor; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Financial Difficulties at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Financial Difficulties.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

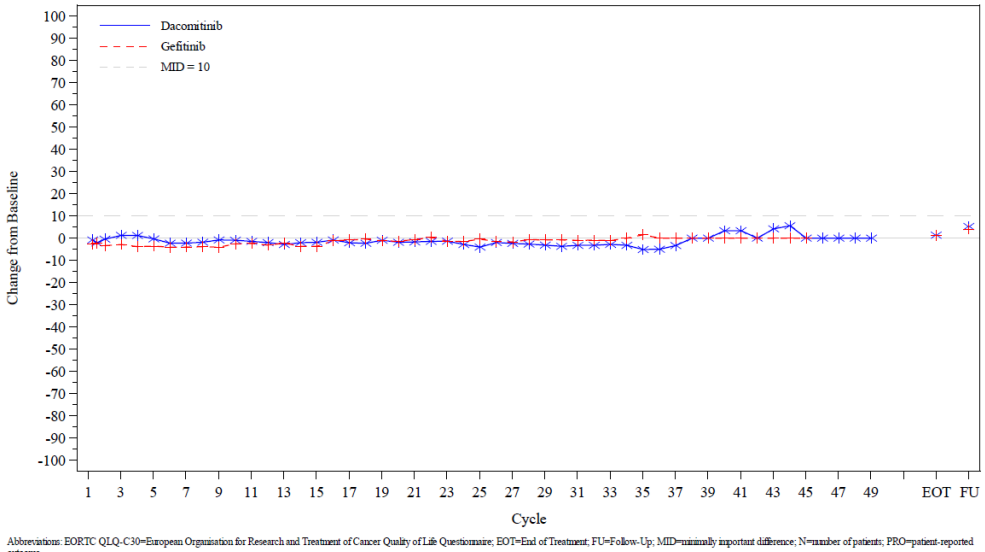
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „EGFR-Mutationsstatus (L858R-Mutation in Exon 21)“ für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)

G.3 Veränderungen der Mittelwerte gegenüber Baseline für die krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30)



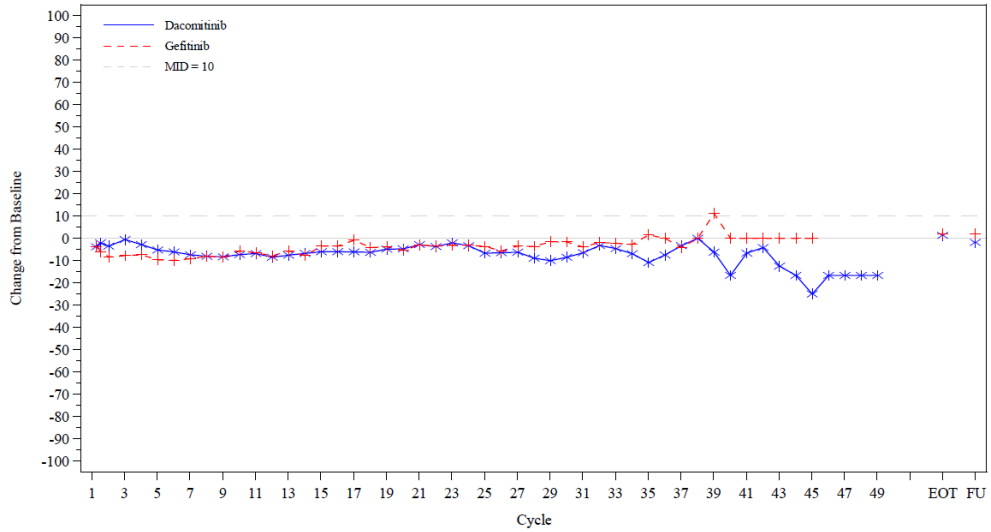
Abbreviation: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EOT=End of Treatment, FU=Follow-Up, MID=minimally important difference, N=number of patients, PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 61: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Fatigue/ Müdigkeit (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



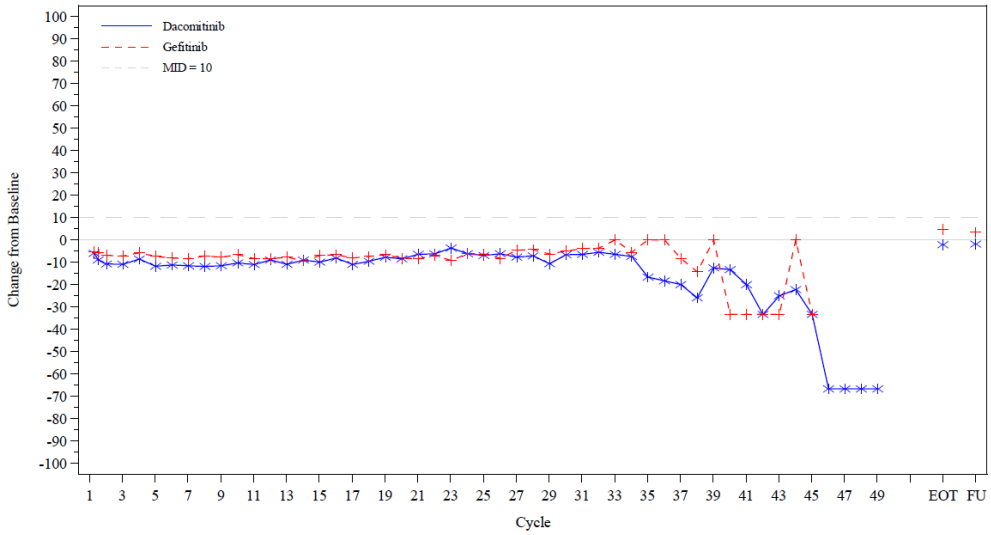
Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 62: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Übelkeit/ Erbrechen (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 63: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Schmerzen (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 64: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)

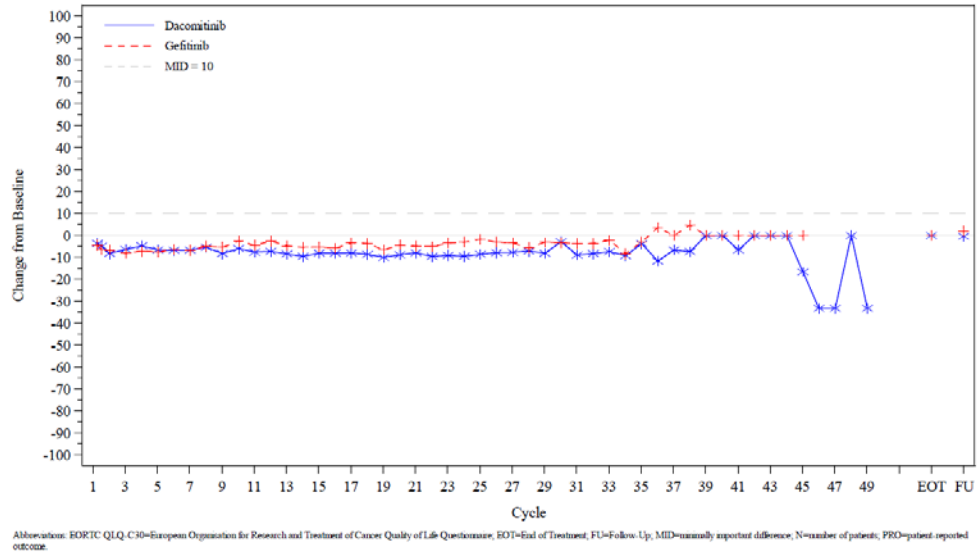


Abbildung 65: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)

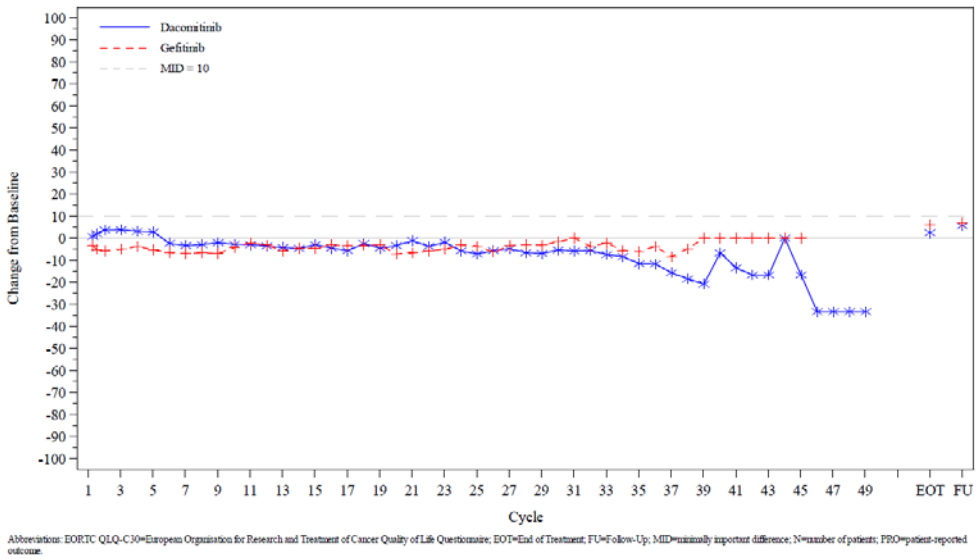
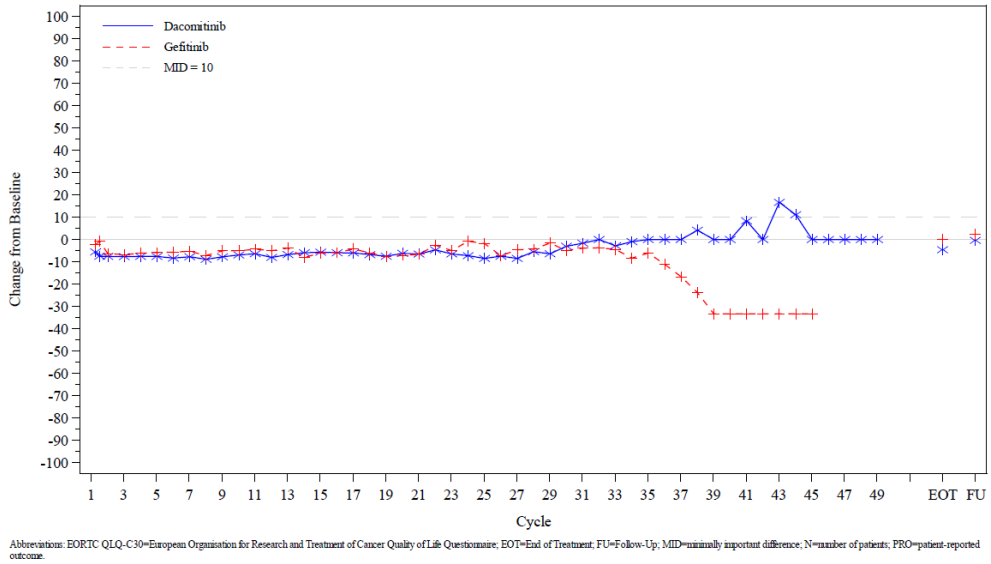
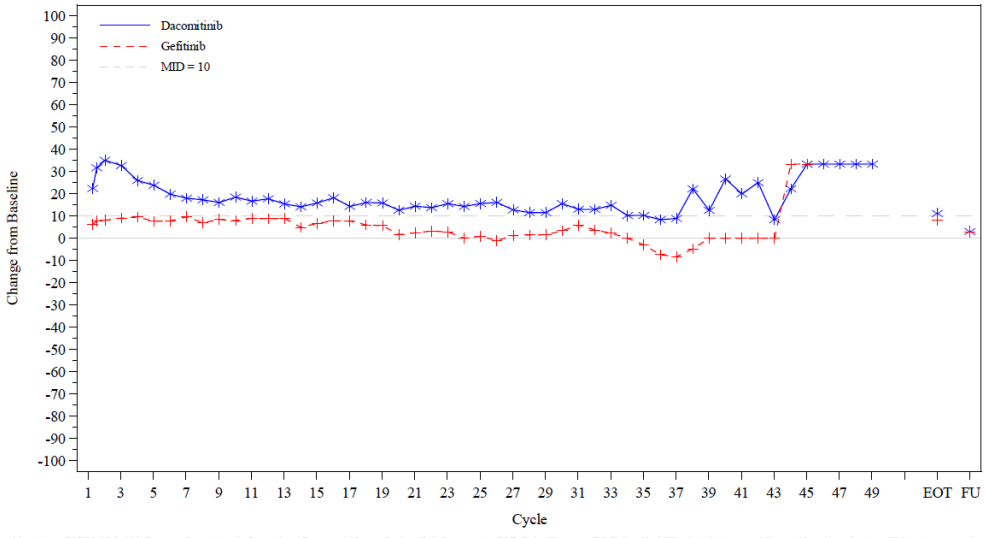


Abbildung 66: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



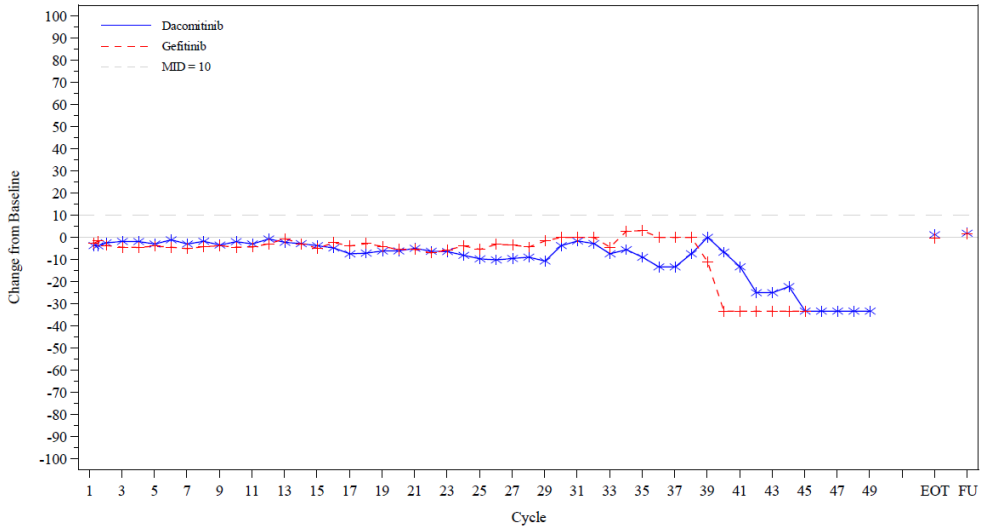
Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 67: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Obstipation (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

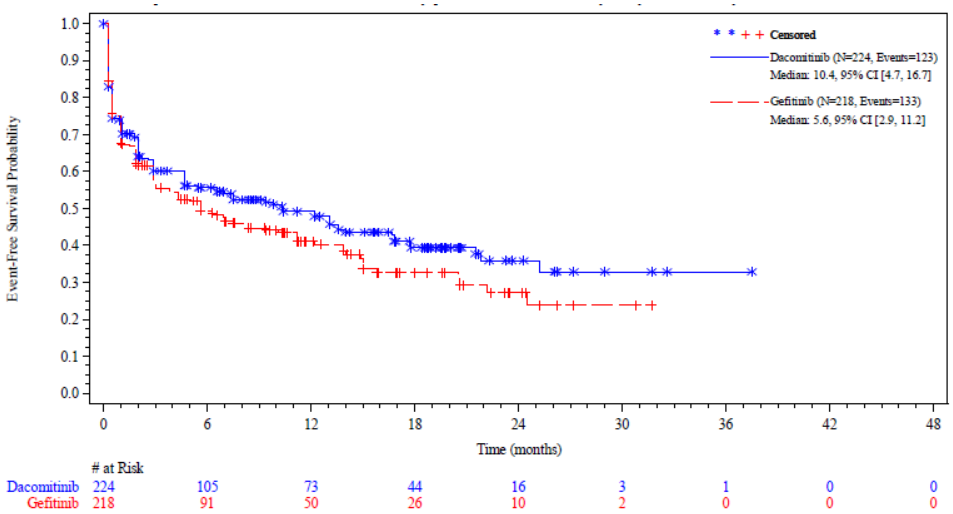
Abbildung 68: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Diarrhö (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

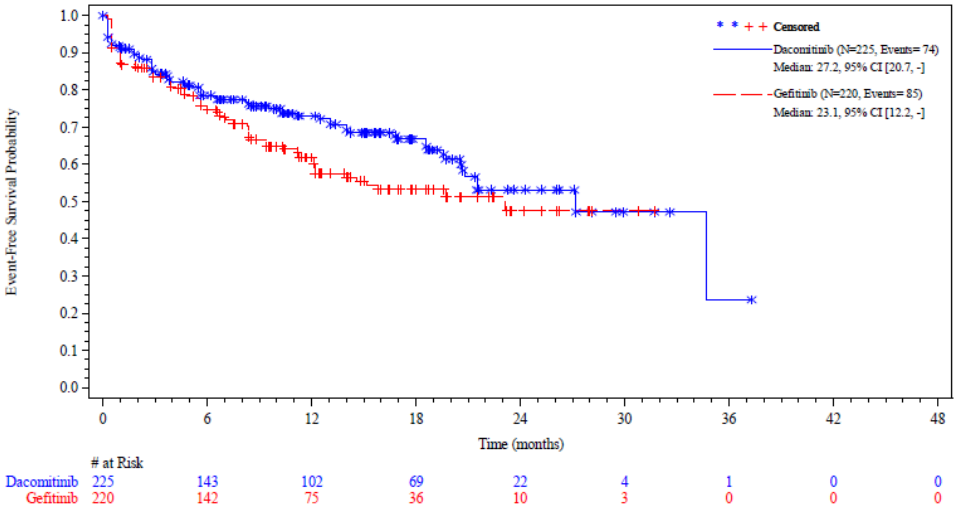
Abbildung 69: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das krankheitsspezifische Symptom Finanzielle Schwierigkeiten (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)

G.4 Kaplan-Meier-Kurven zur lungenkrebsspezifischen Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Dyspnoea at randomisation to date of first deterioration of at least the MID compared to randomisation, plus 1 day. Censoring data is date of last available assessment of Dyspnoea.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (61)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Coughing at randomisation to date of first deterioration of at least the MID compared to randomisation, plus 1 day. Censoring data is date of last available assessment of Coughing.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Husten (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (61)

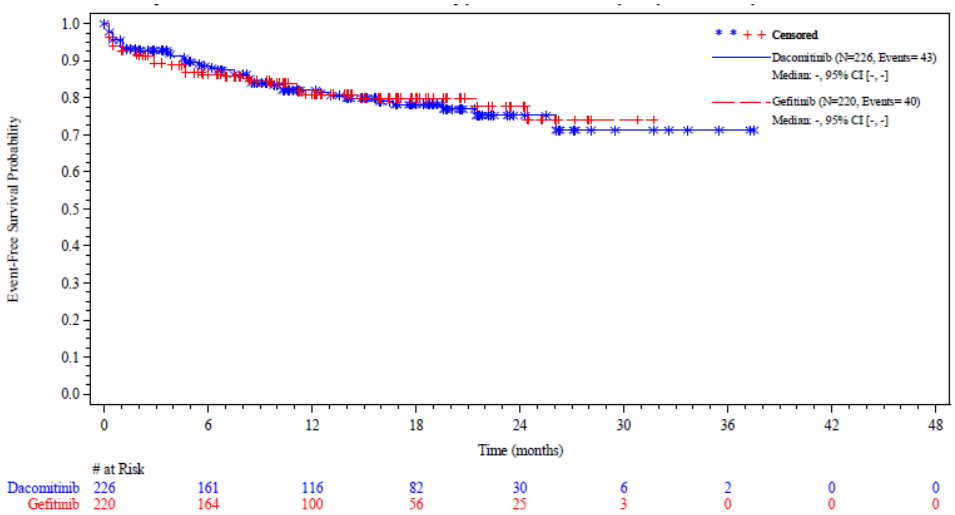


Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Hämoptyse (Bluthusten) (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (61)

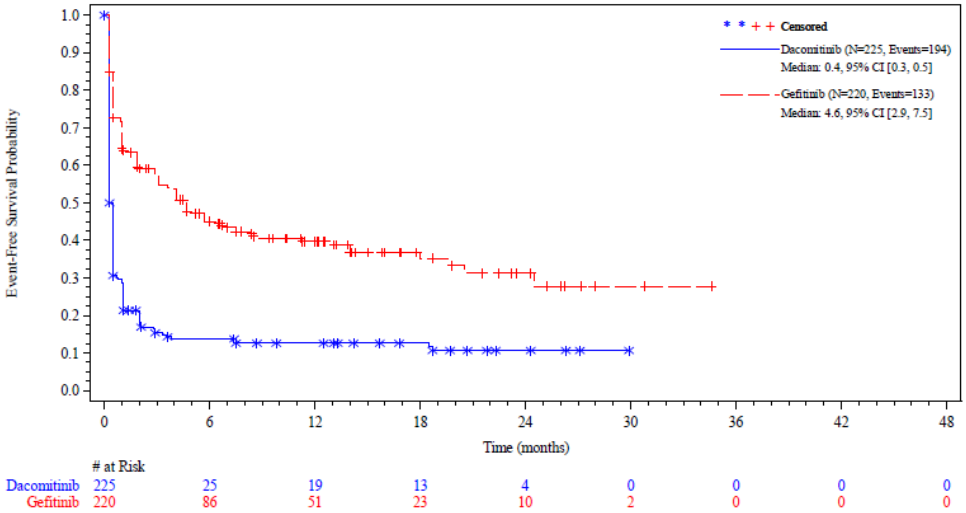
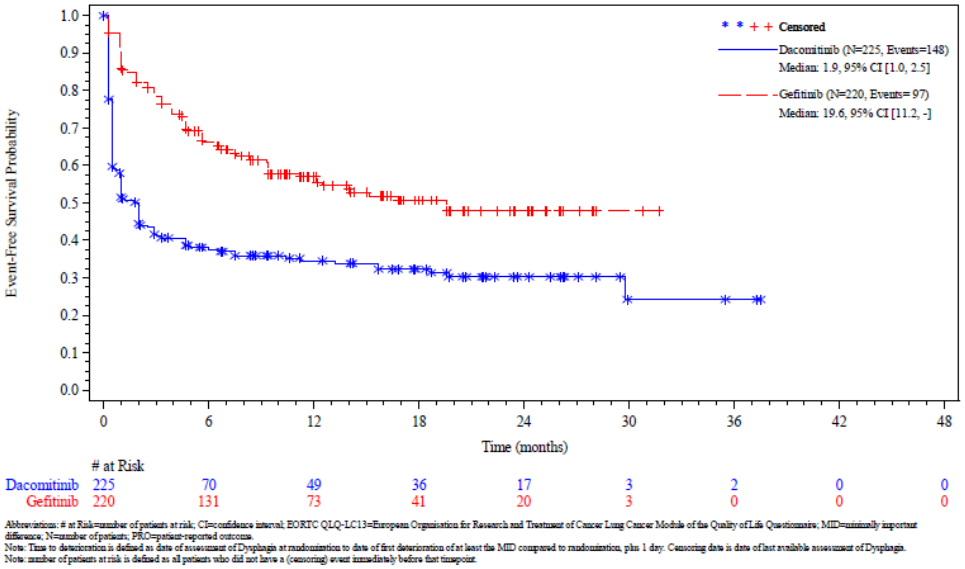
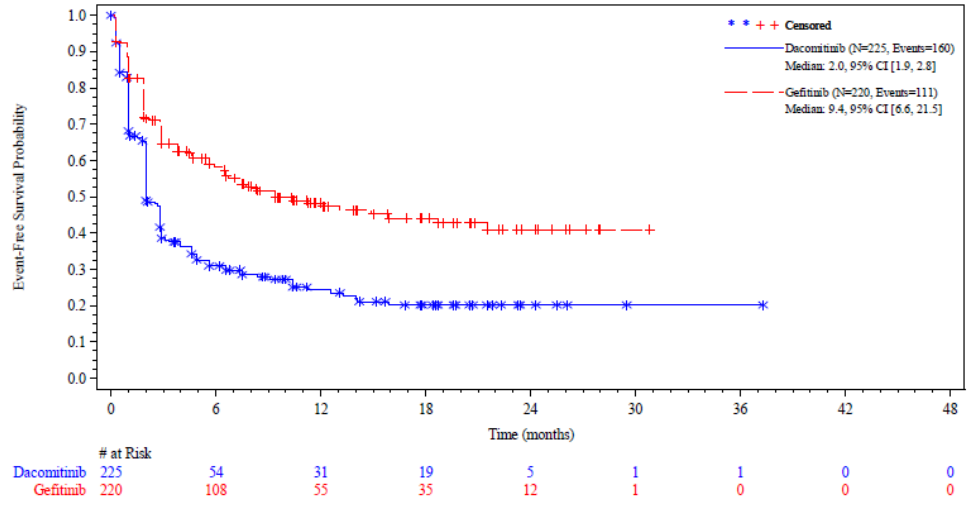


Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Wunder Mund (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (61)



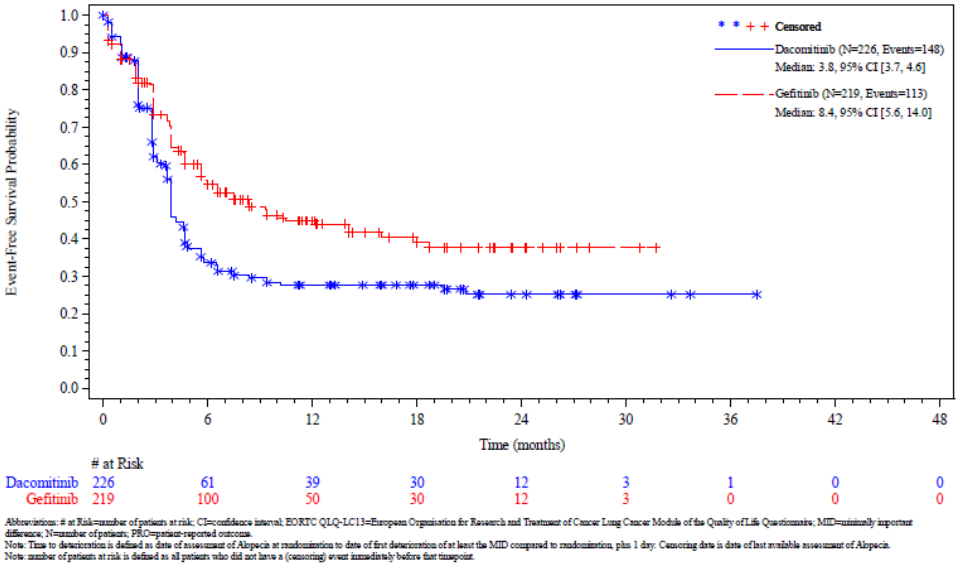
Abbreviation: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Dysphagia at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Dysphagia.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dysphagie (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (61)



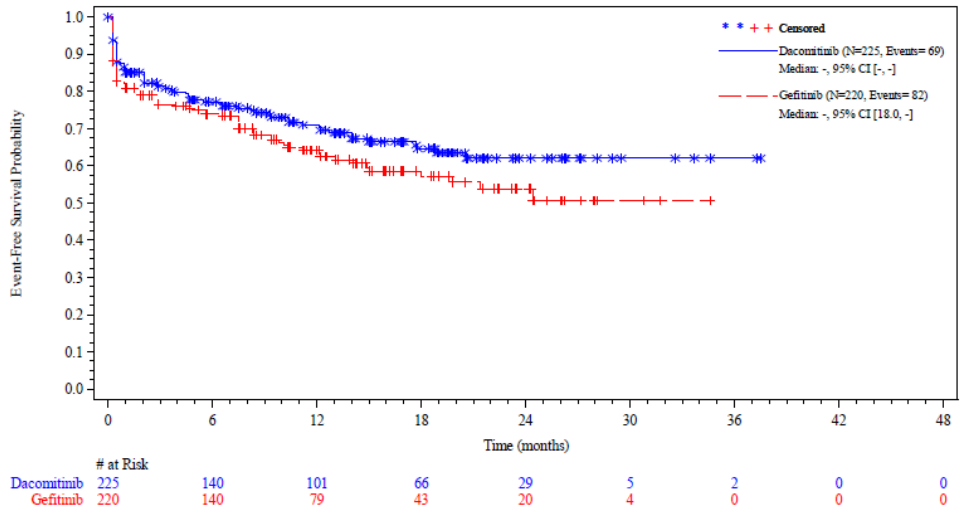
Abbreviation: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Peripheral Neuropathy at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Peripheral Neuropathy.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (64)



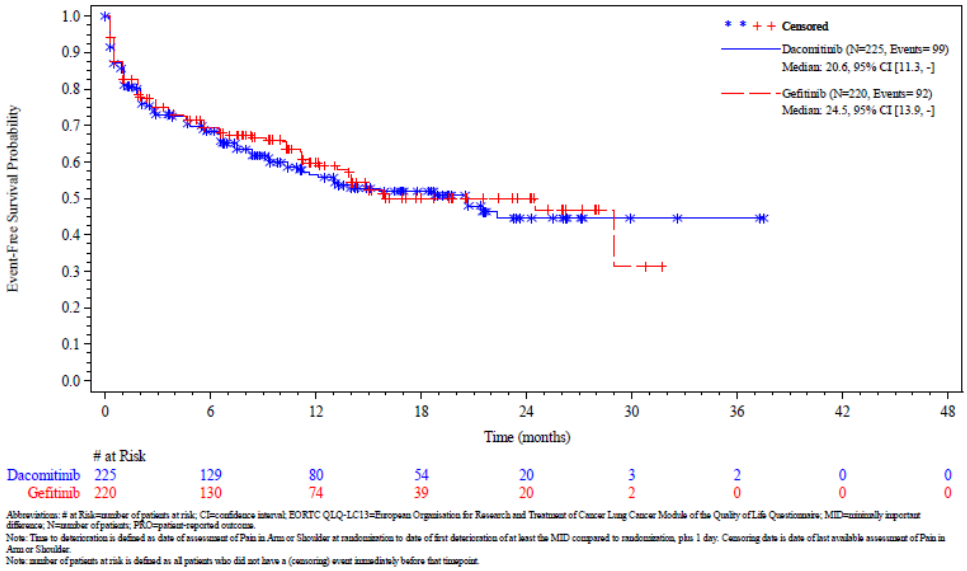
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Alopecia at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Alopecia.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Alopezie (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (64)



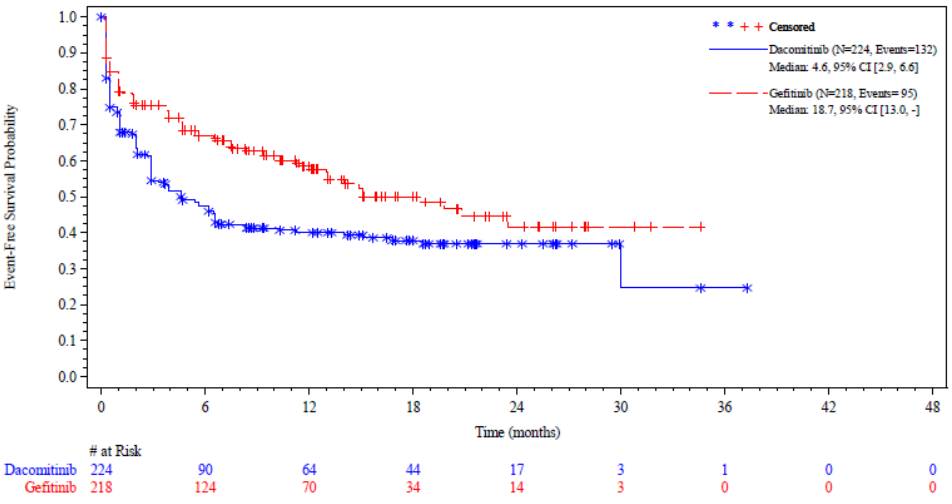
Abbreviation: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in Chest at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in Chest.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Brustschmerzen (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (64)



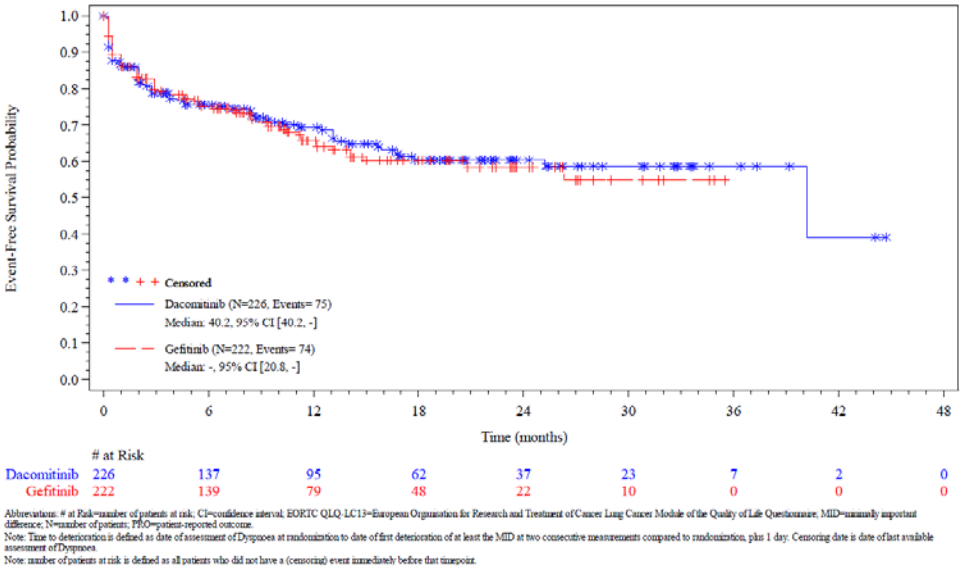
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in Arm or Shoulder at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in Arm or Shoulder.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Schmerzen in Arm/ Schulter (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (64)



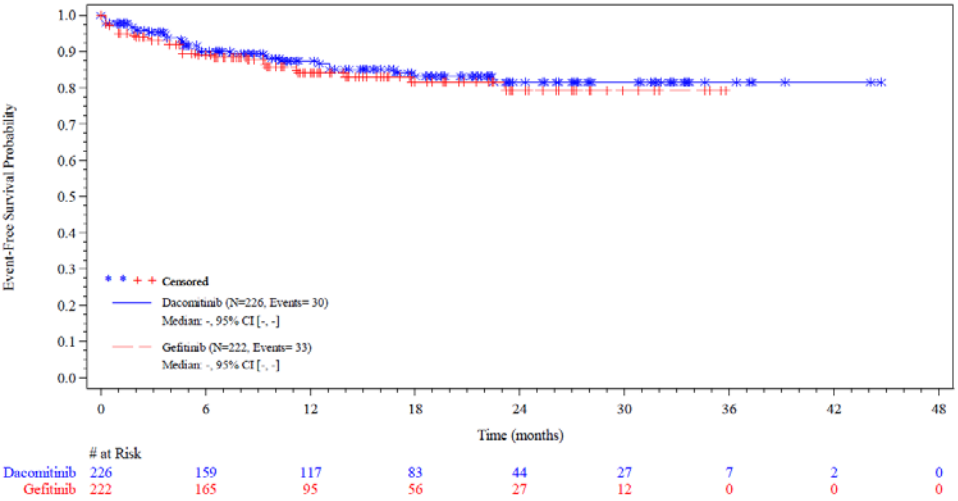
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in other Parts at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in other Parts.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (64)



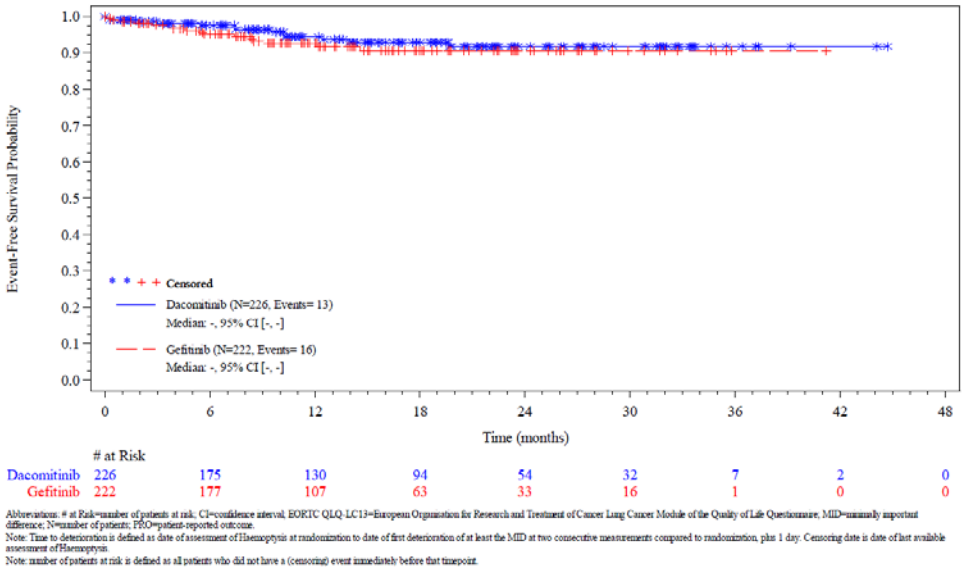
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Dyspnoea at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Dyspnoea.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dyspnoe (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



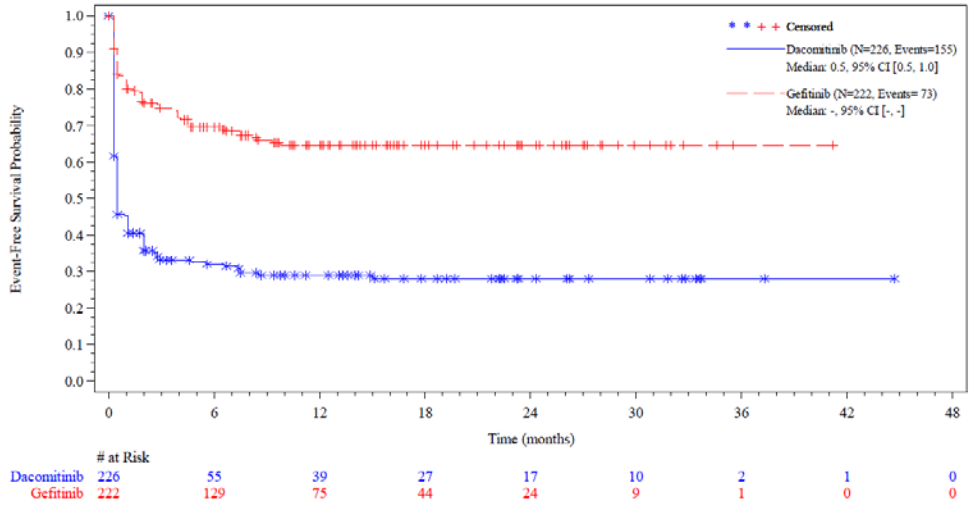
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Coughing at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Coughing.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Husten (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



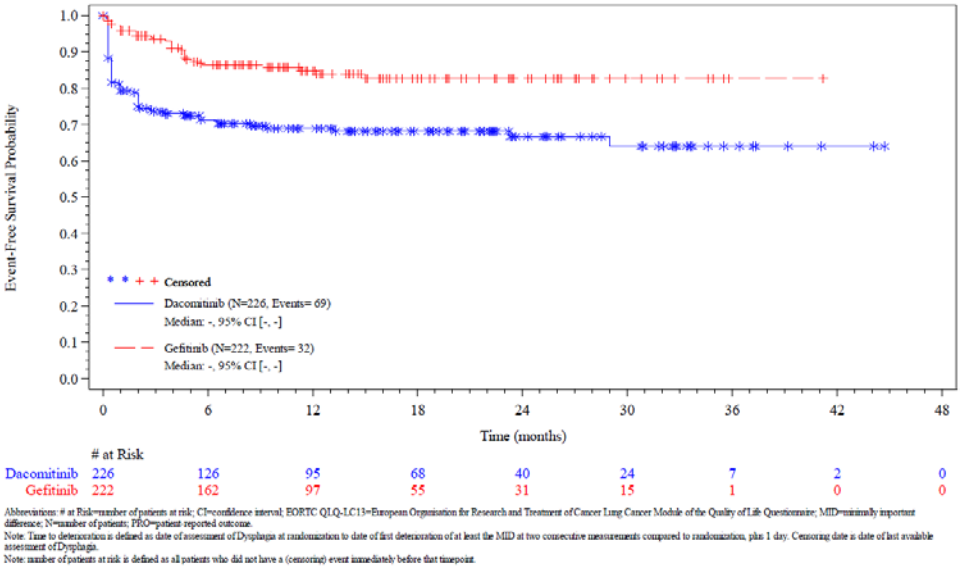
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Haemoptysis at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Haemoptysis.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Hämoptyse (Bluthusten) (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



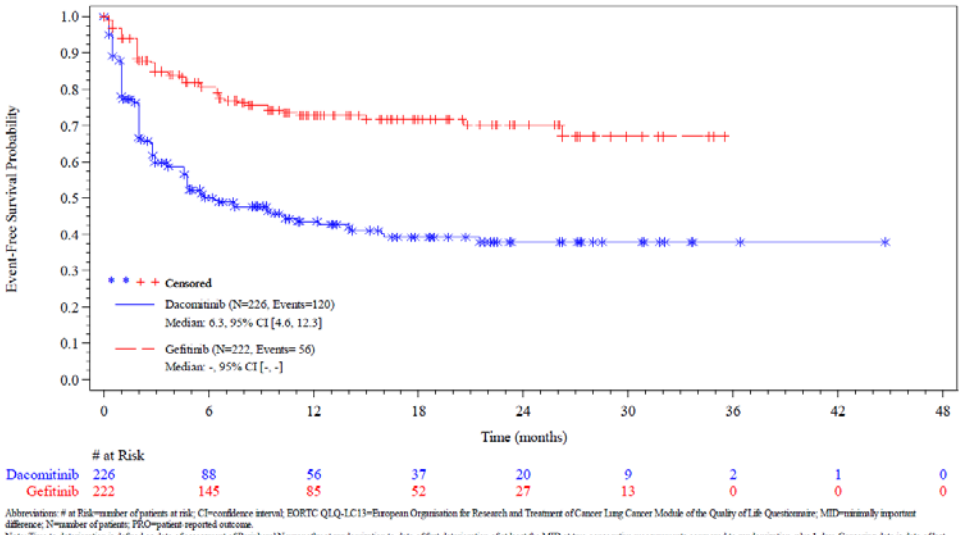
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Sore Mouth at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Sore Mouth.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Wunder Mund (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



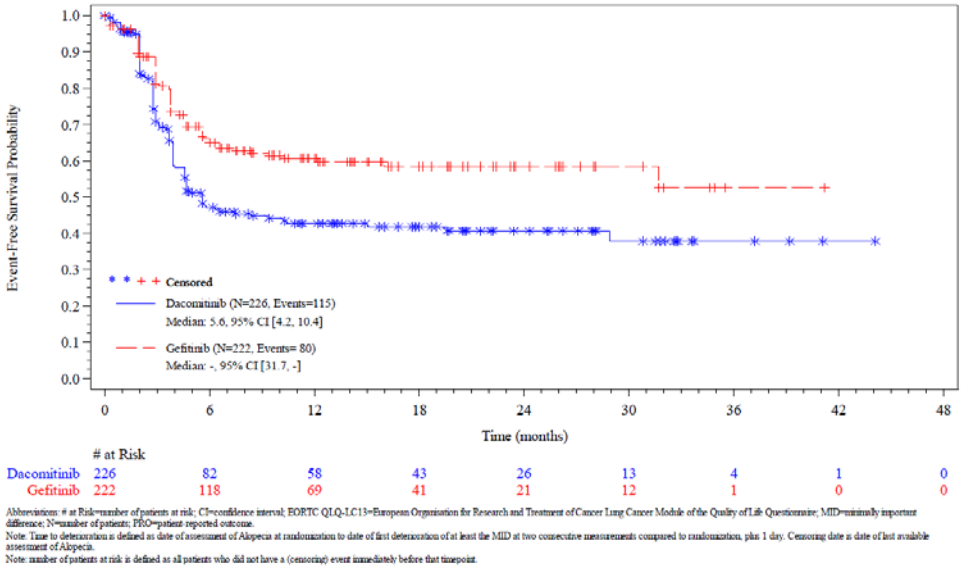
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Dysphagia at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Dysphagia.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Dysphagie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (59)



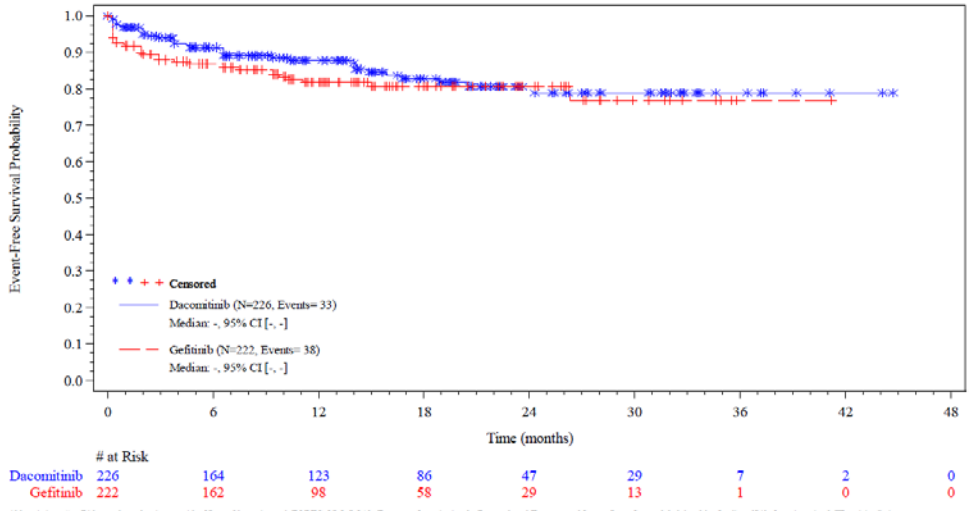
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Peripheral Neuropathy at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Peripheral Neuropathy.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Periphere Neuropathie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



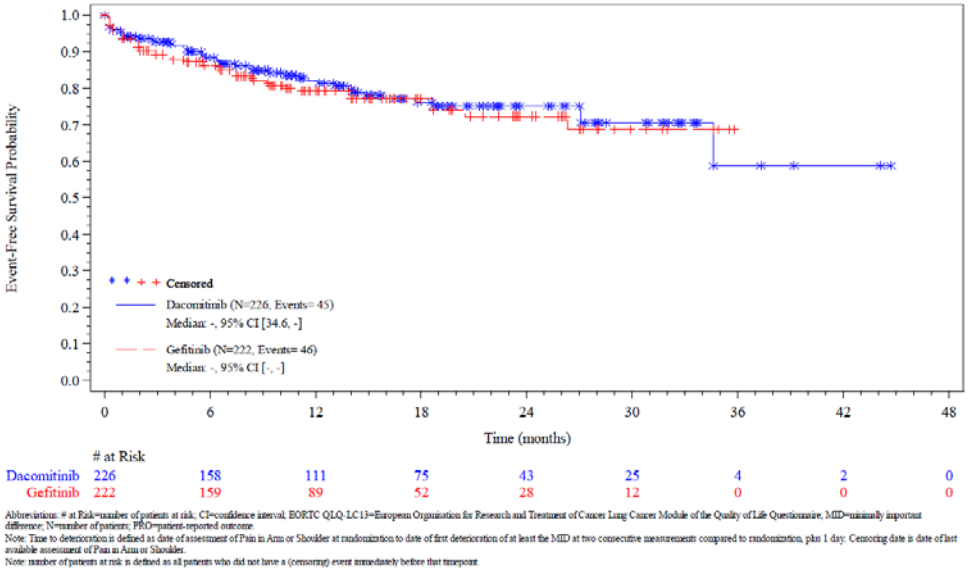
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Alopecia at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Alopecia.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Alopezie (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



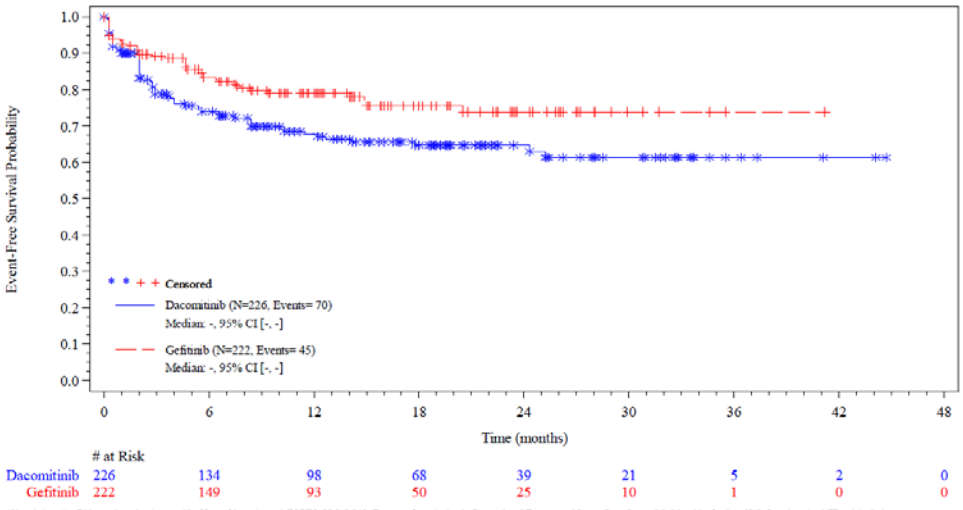
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in Chest at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in Chest.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Brustschmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



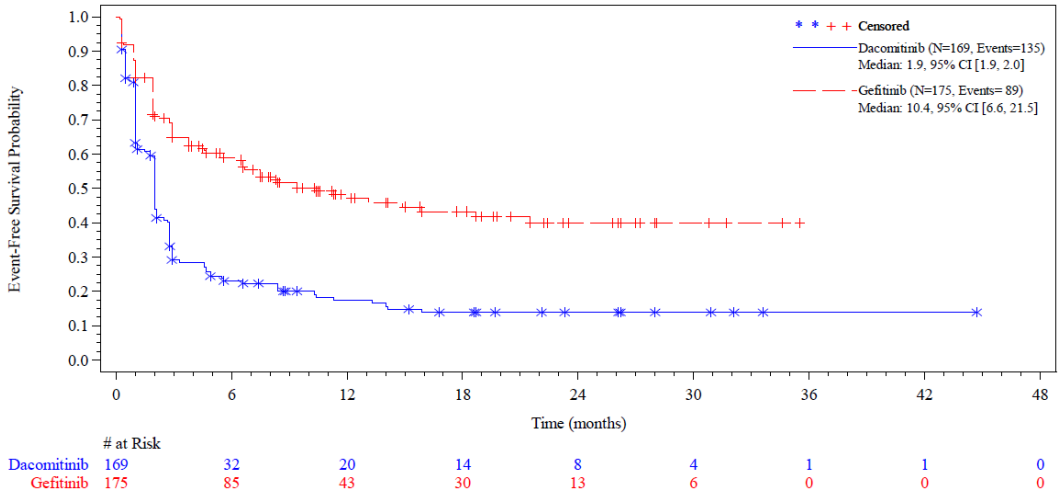
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in Arm or Shoulder at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in Arm or Shoulder.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Schmerzen in Arm/ Schulter (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



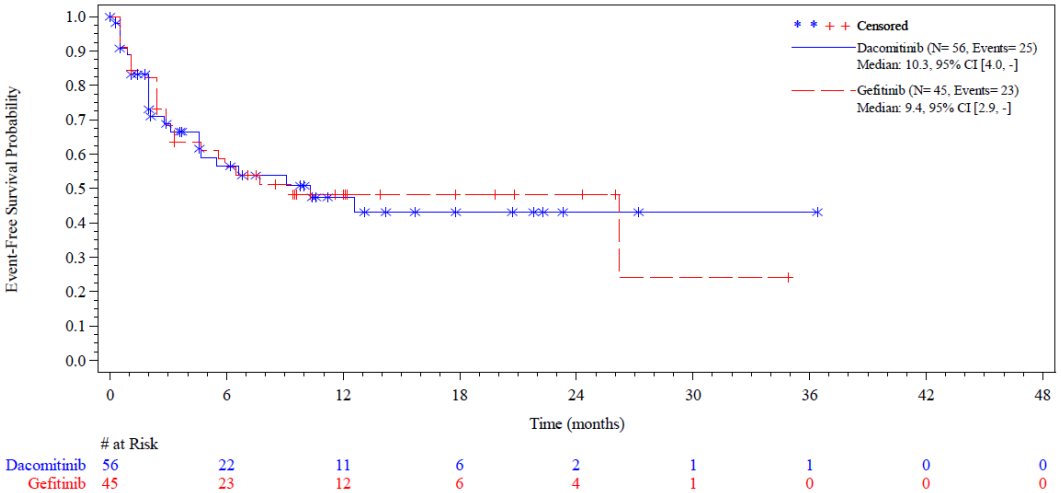
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in other Parts at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in other Parts.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für die lungenkrebsspezifische Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13: Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



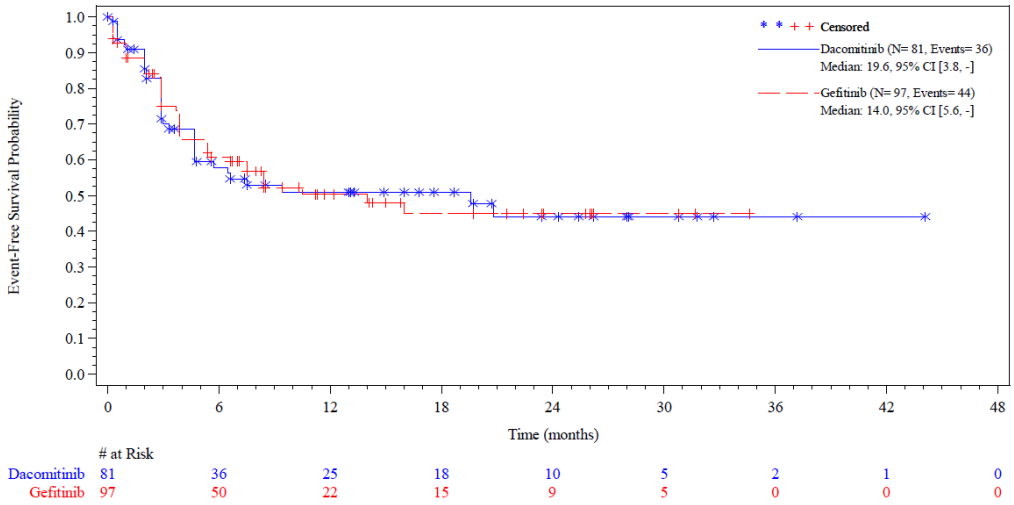
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Peripheral Neuropathy at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Peripheral Neuropathy.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Asiatisch)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Periphere Neuropathie (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



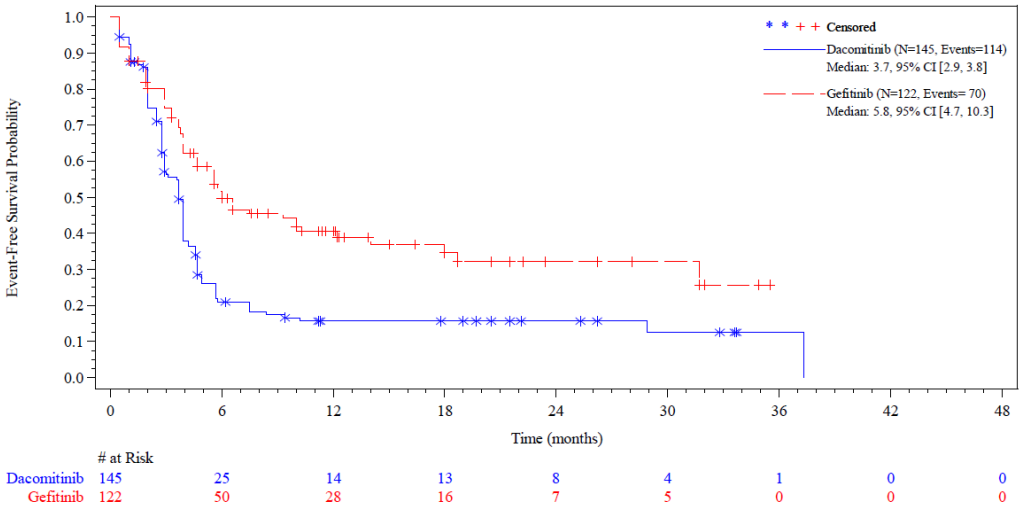
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Peripheral Neuropathy at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Peripheral Neuropathy.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Periphere Neuropathie (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



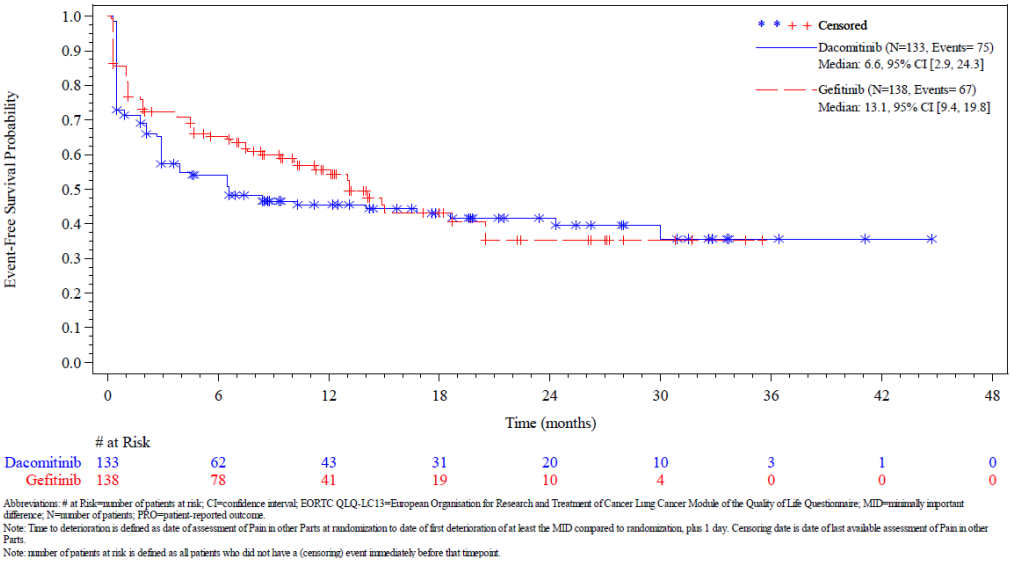
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Alopecia at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Alopecia.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Alopezie (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



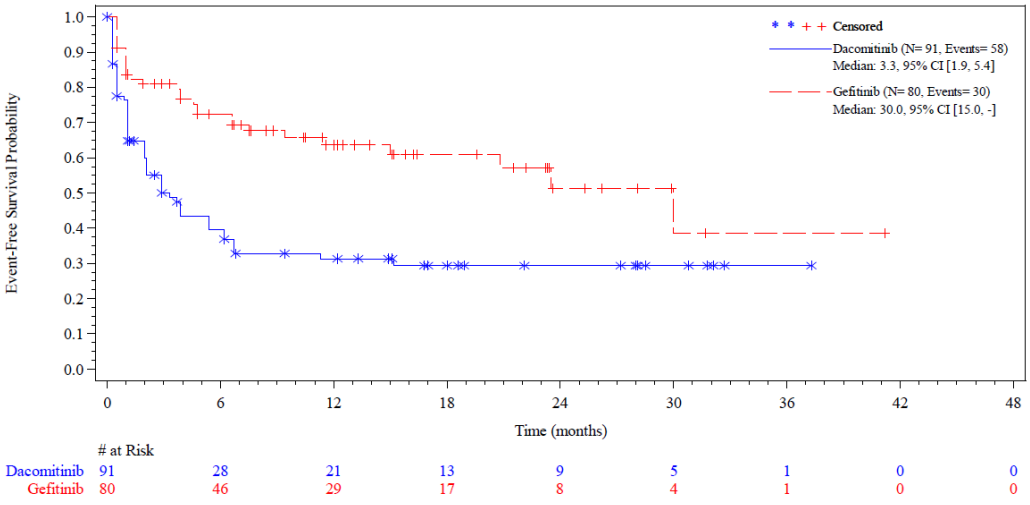
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Alopecia at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Alopecia.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Alopezie (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in other Parts at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in other Parts.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module of the Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Pain in other Parts at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Pain in other Parts.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Sonstige Schmerzen (MID ≥ 10 Punkte)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)

G.5 Veränderungen der Mittelwerte gegenüber Baseline für die lungenkrebsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)

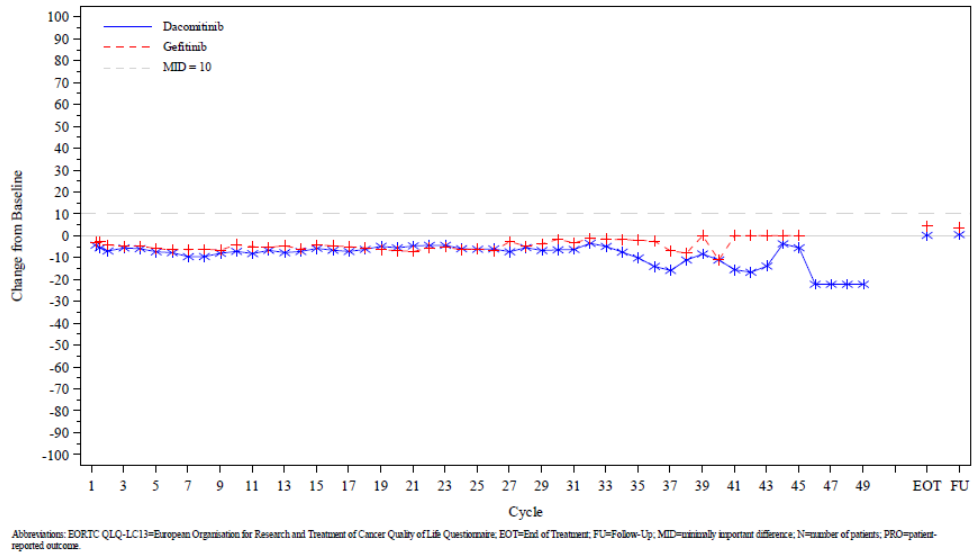


Abbildung 96: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)

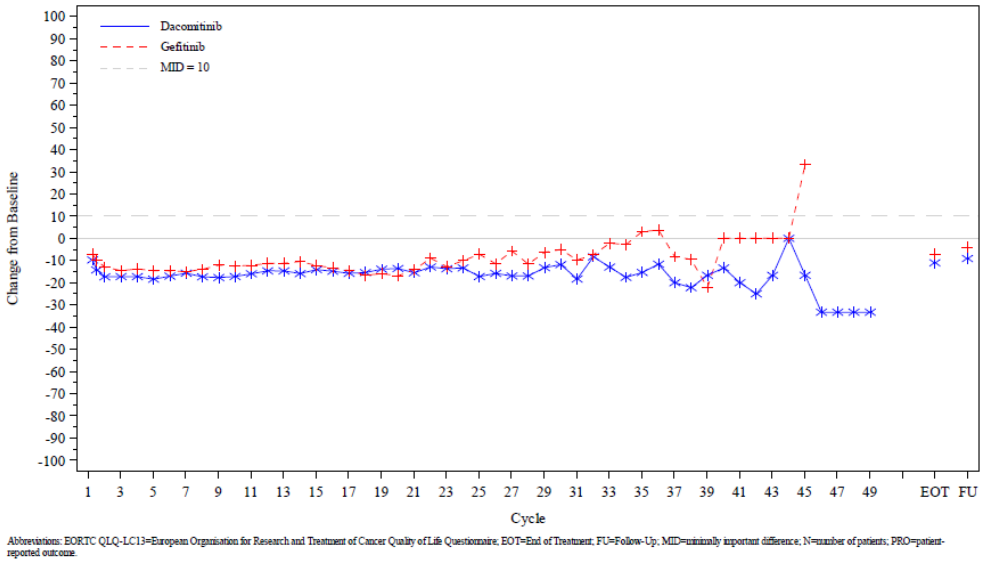
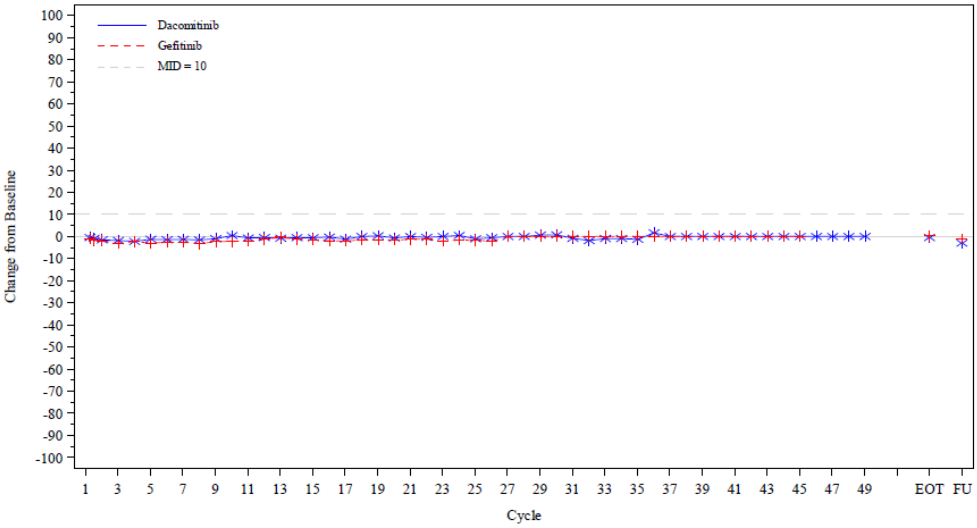
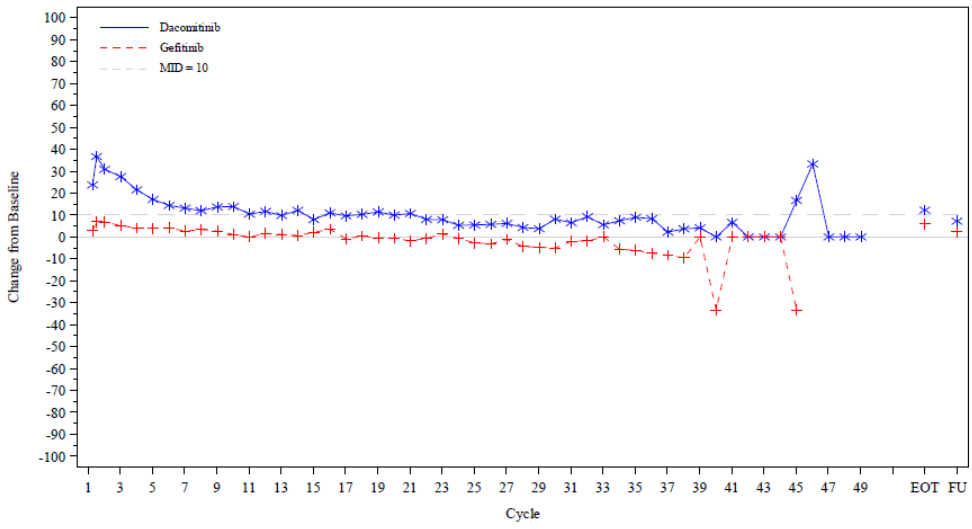


Abbildung 97: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Husten (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



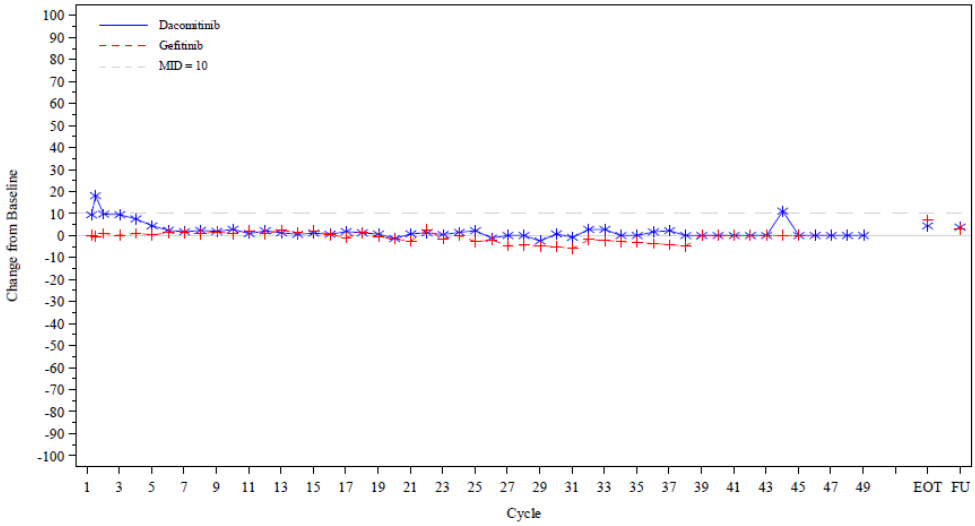
Abbreviations: EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EOT=End of Treatment, FU=Follow-Up, MID=minimally important difference, N=number of patients, PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 98: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Hämoptyse (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



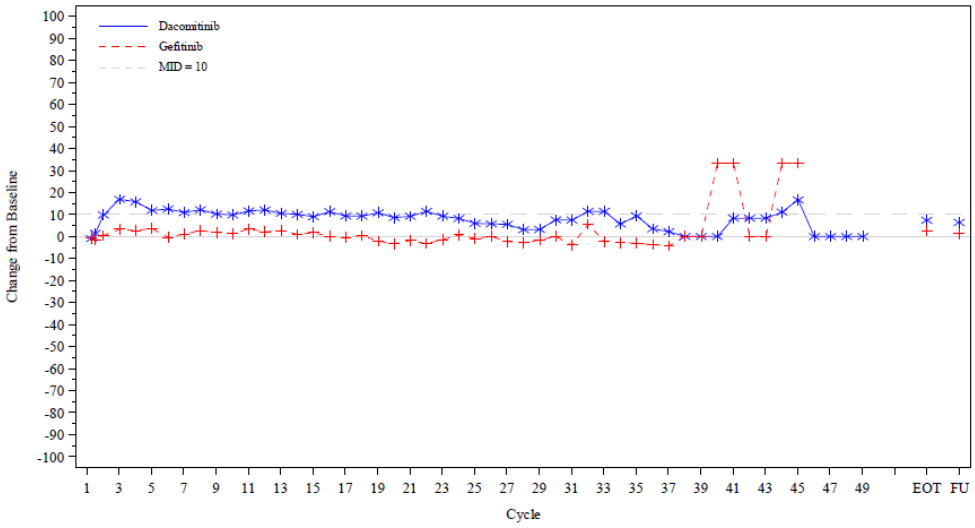
Abbreviations: EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EOT=End of Treatment, FU=Follow-Up, MID=minimally important difference, N=number of patients, PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 99: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom wunder Mund (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



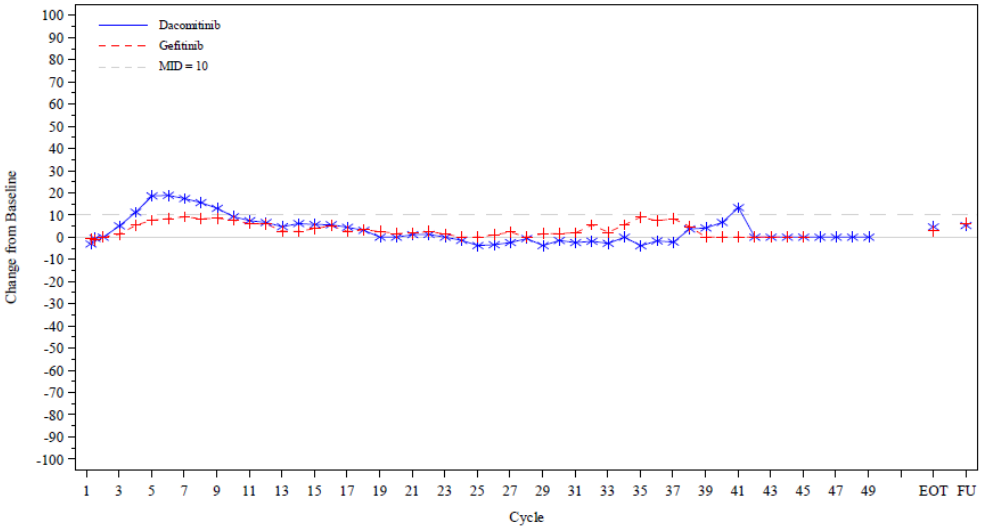
Abbreviations: EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EOT=End of Treatment, FU=Follow-Up, MID=minimally important difference, N=number of patients, PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 100: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



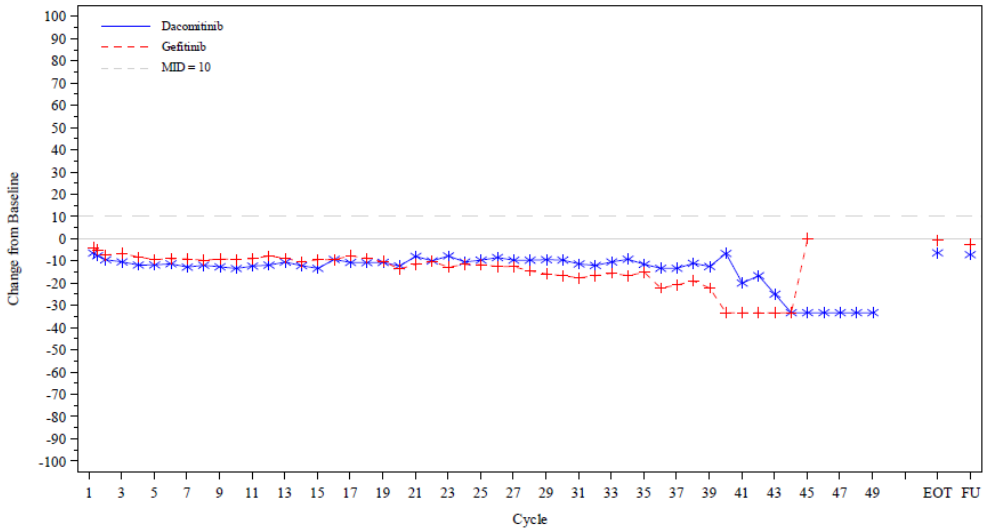
Abbreviations: EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EOT=End of Treatment, FU=Follow-Up, MID=minimally important difference, N=number of patients, PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 101: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



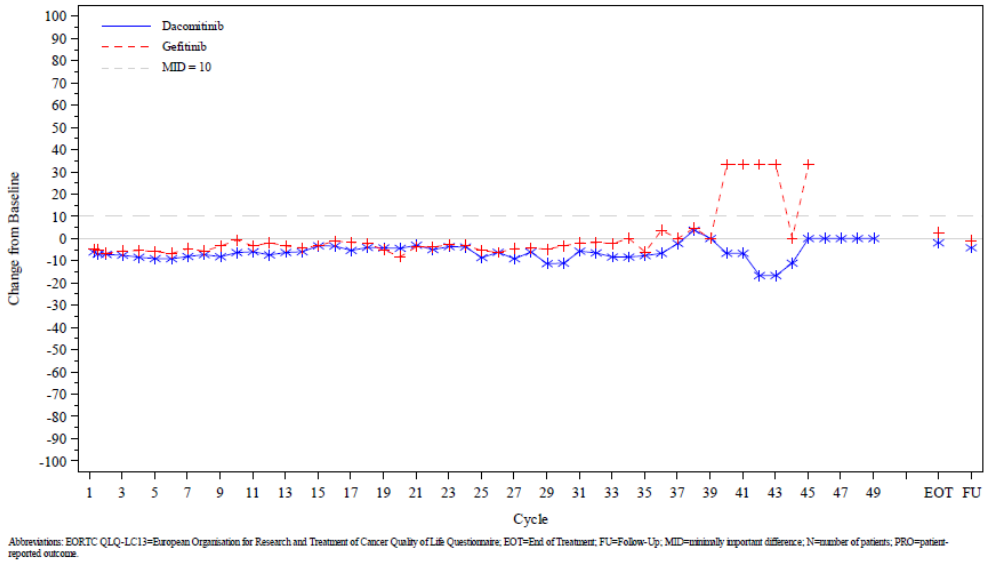
Abbreviations: EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 102: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Alopezie (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



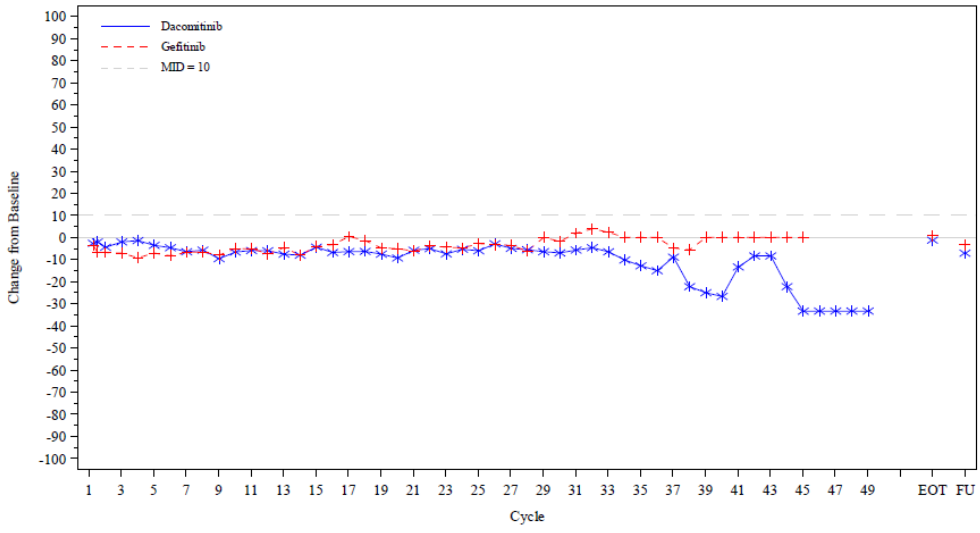
Abbreviations: EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 103: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Brustschmerzen (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



Abbreviations: EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EOT=End of Treatment, FU=Follow-Up, MID=minimally important difference, N=number of patients, PRO=patient-reported outcome.

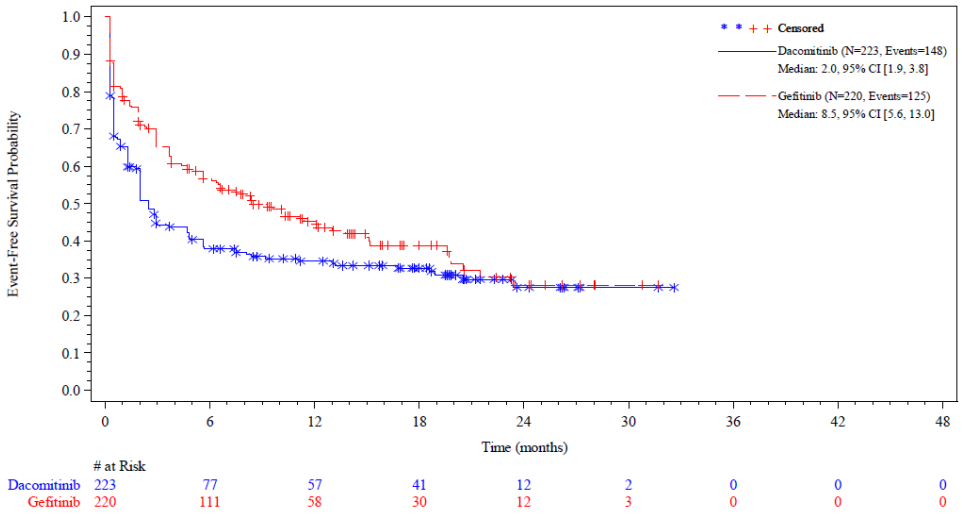
Abbildung 104: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom Schmerzen in Arm/ Schulter (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



Abbreviations: EORTC QLQ-LC13=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EOT=End of Treatment, FU=Follow-Up, MID=minimally important difference, N=number of patients, PRO=patient-reported outcome.

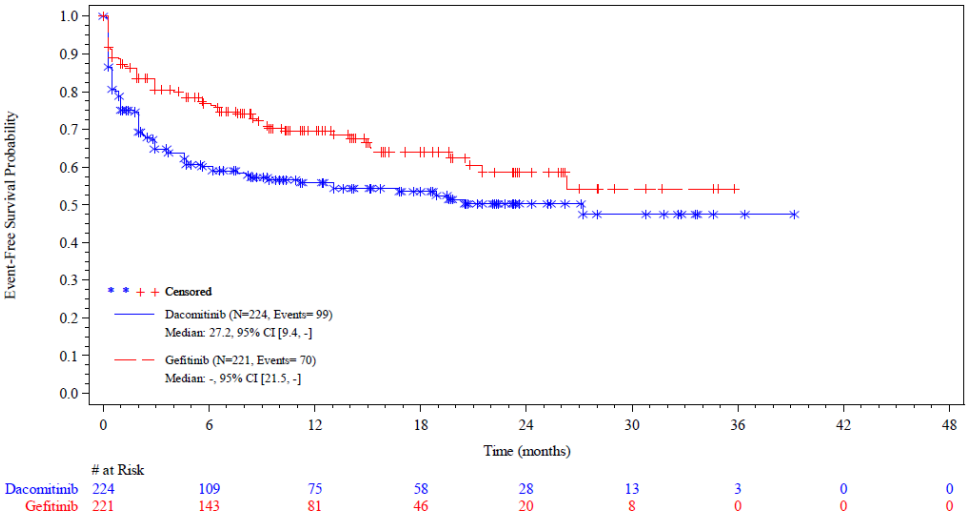
Abbildung 105: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für das lungenkrebsspezifische Symptom sonstige Schmerzen (EORTC QLQ-LC13) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)

G.6 Kaplan-Meier-Kurven zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EQ-5D VAS= EuroQol-5 Dimensions Visual Analog Scale; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of EQ5D01-EQ VAS Score at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of EQ5D01-EQ VAS Score.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (64)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EQ-5D VAS= EuroQol-5 Dimensions Visual Analog Scale; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of EQ5D01-EQ VAS Score at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of EQ5D01-EQ VAS Score.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurve für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (63)

G.7 Veränderungen der Mittelwerte gegenüber Baseline für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

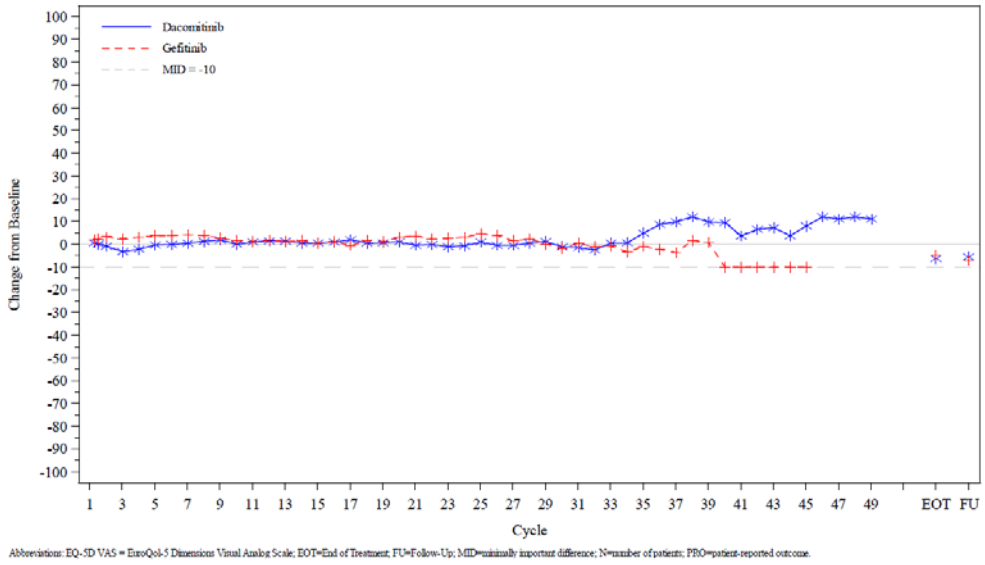


Abbildung 108: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)

G.8 Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

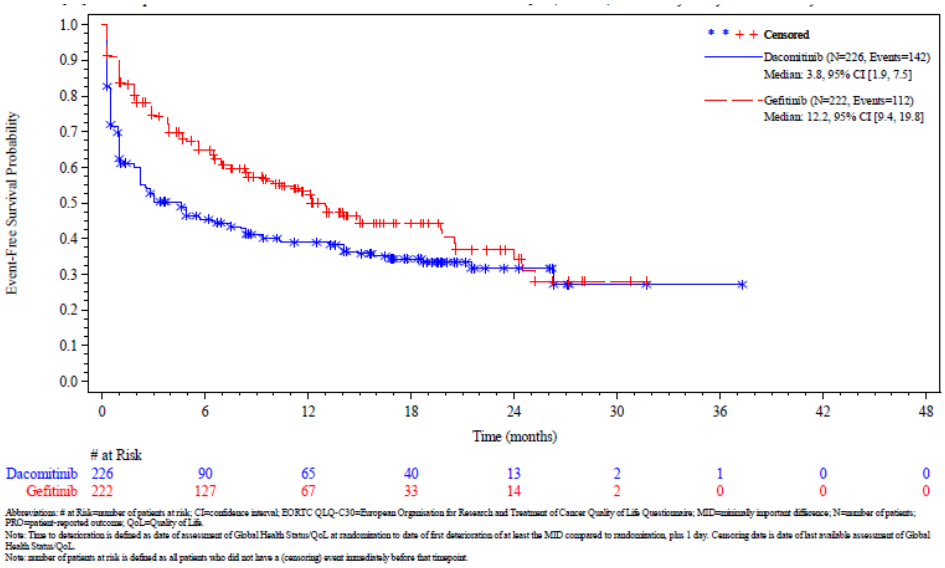


Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (66)

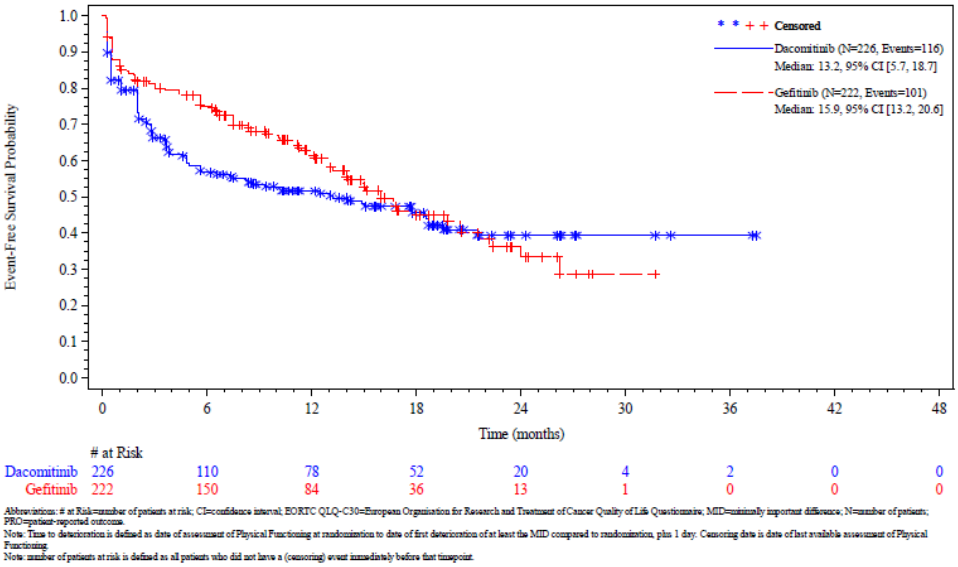
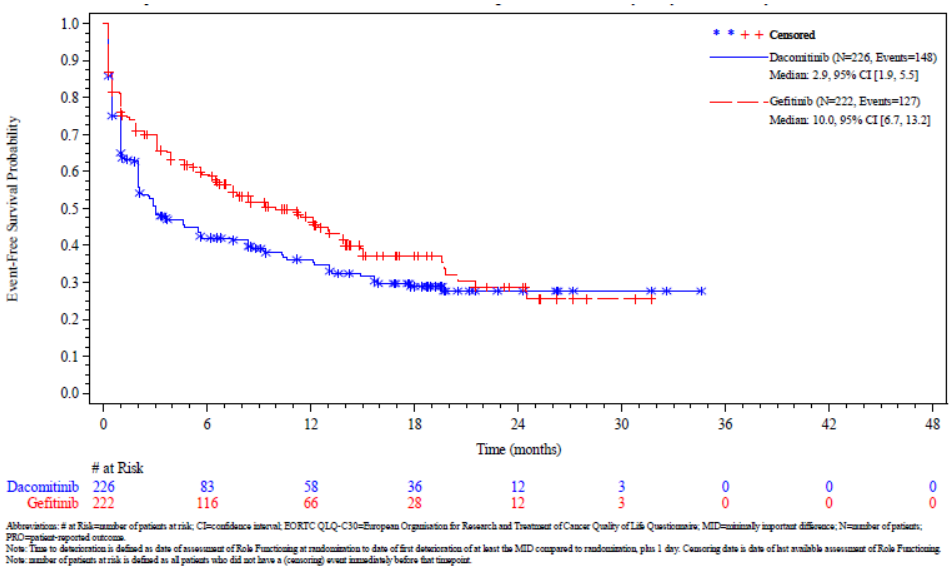
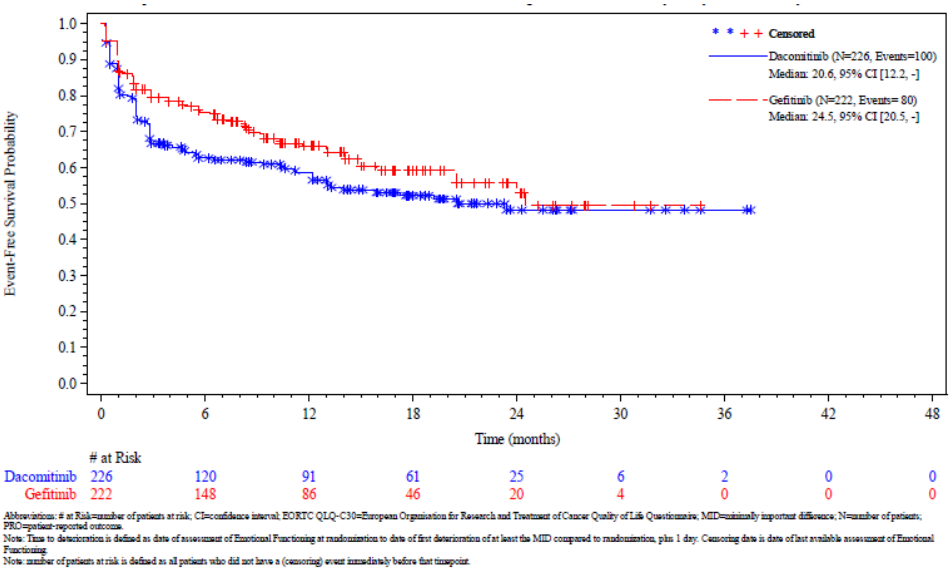


Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (66)



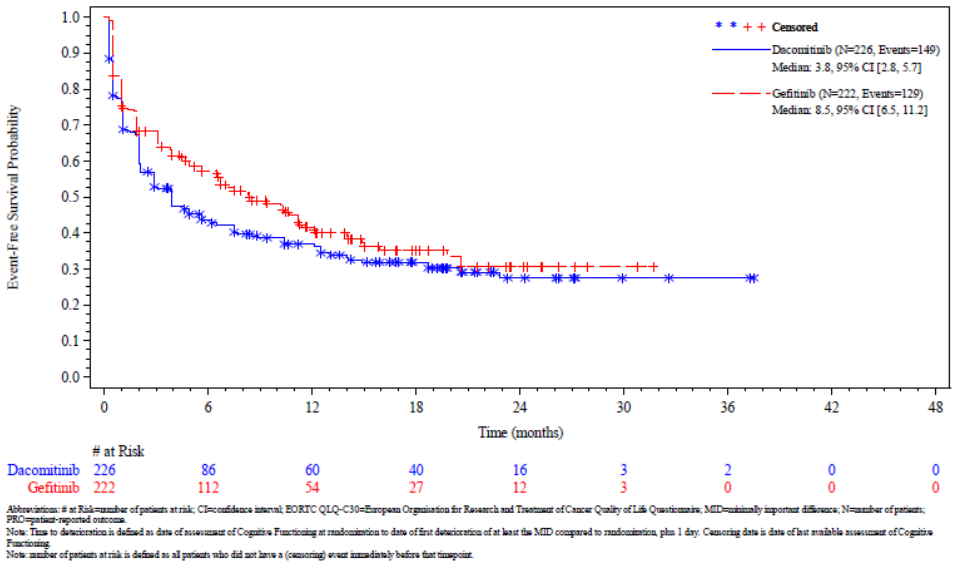
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Role Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Role Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (66)



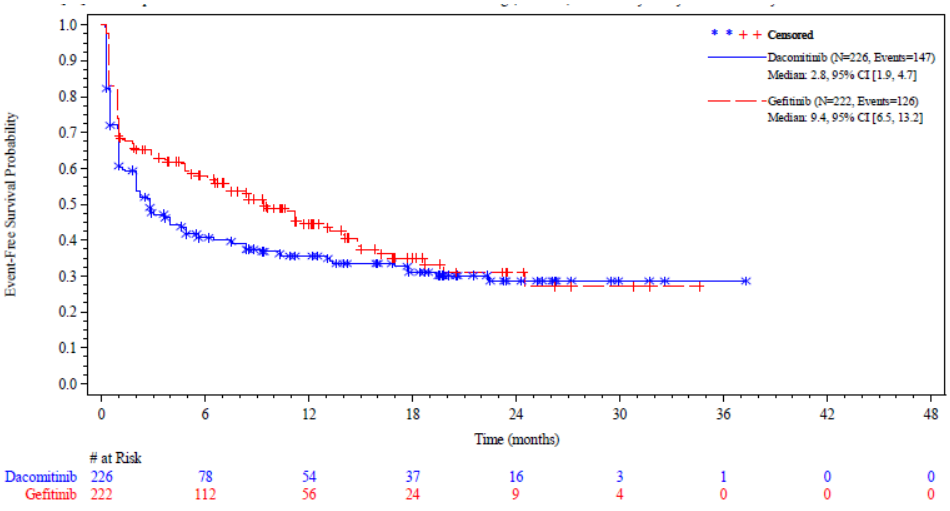
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Emotional Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Emotional Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (66)



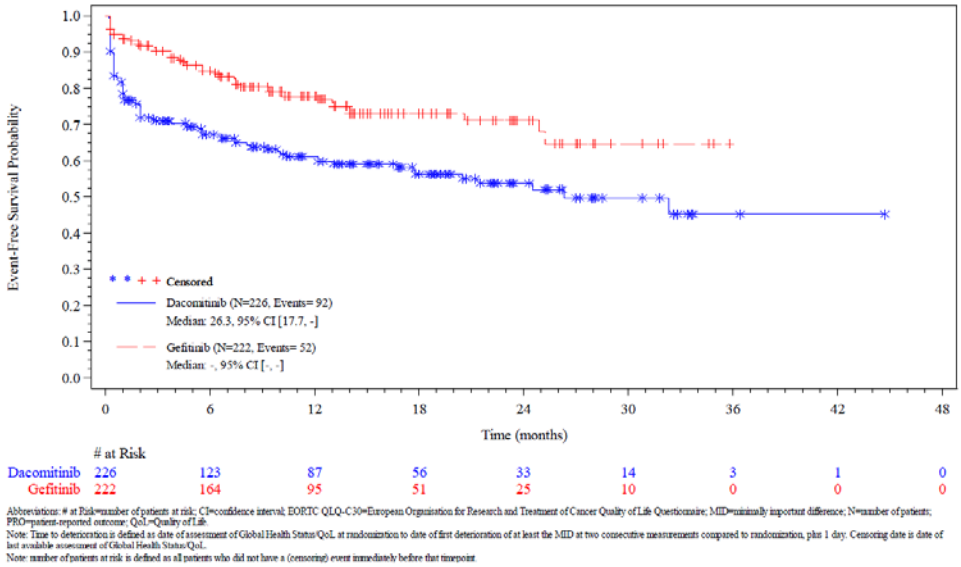
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Cognitive Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Cognitive Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (66)



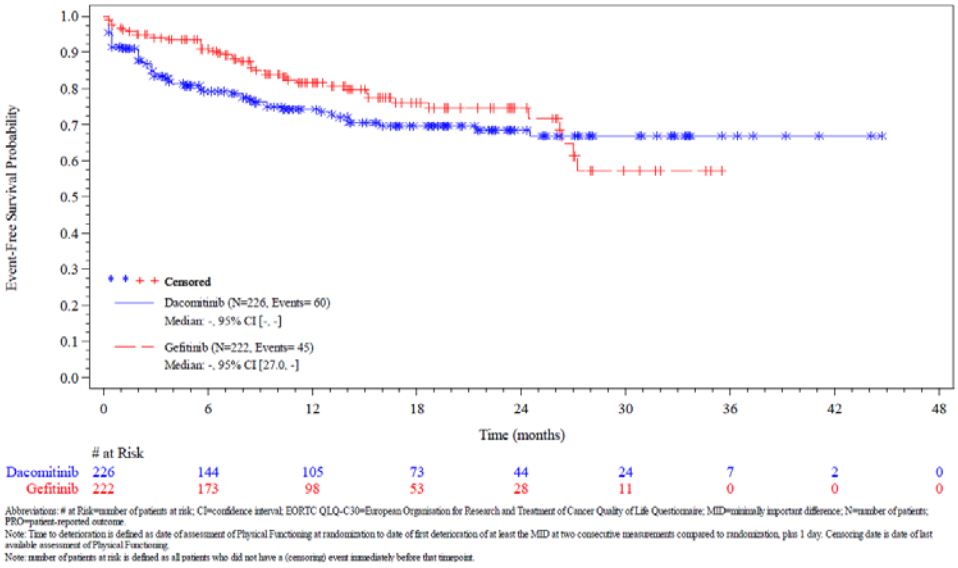
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Social Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Social Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (MID ≥ 10) für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (66)



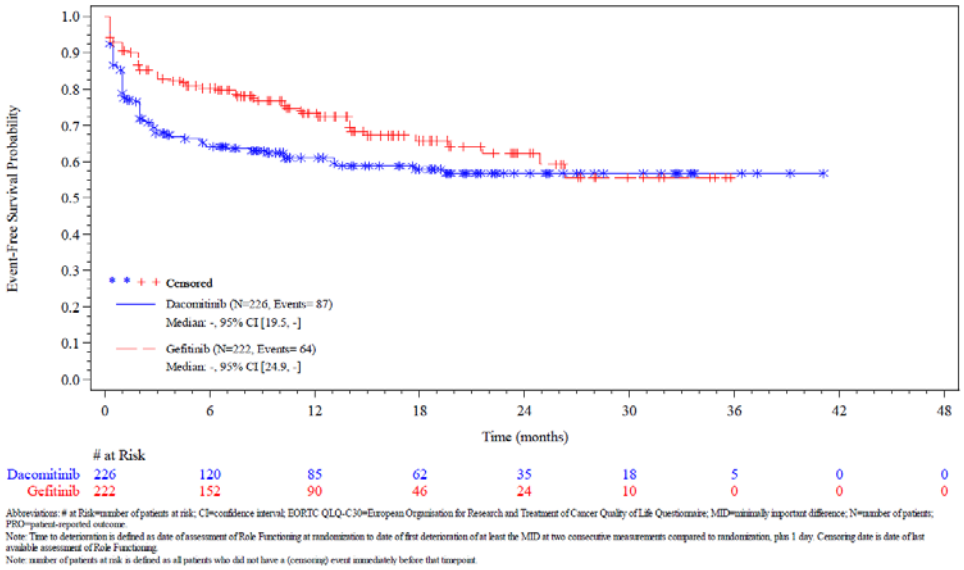
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome; QoL=Quality of Life.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Global Health Status/QoL at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Global Health Status/QoL.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)



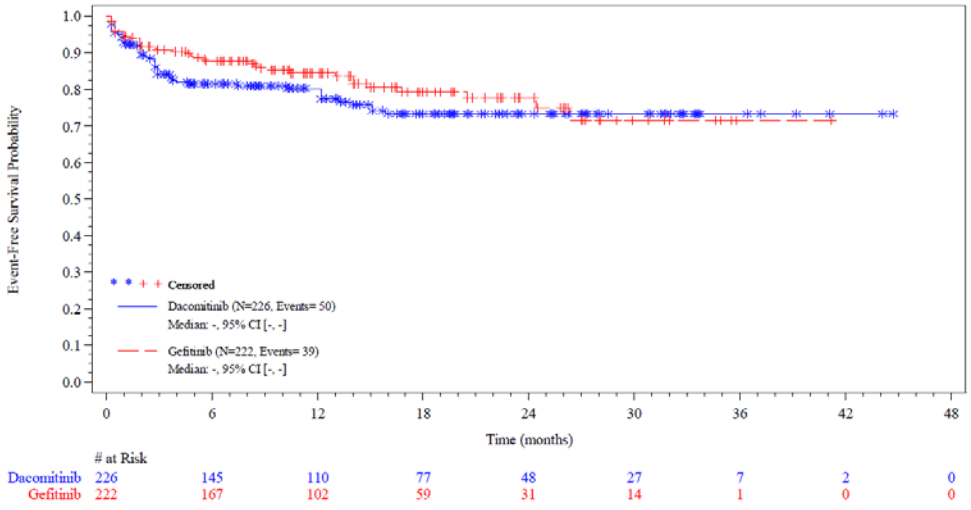
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Physical Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Physical Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)



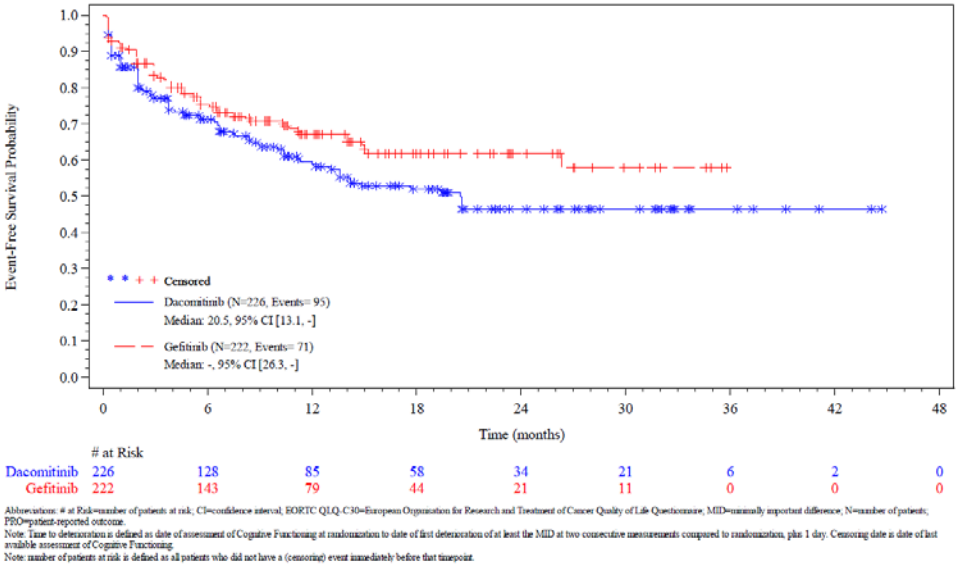
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Role Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Role Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)



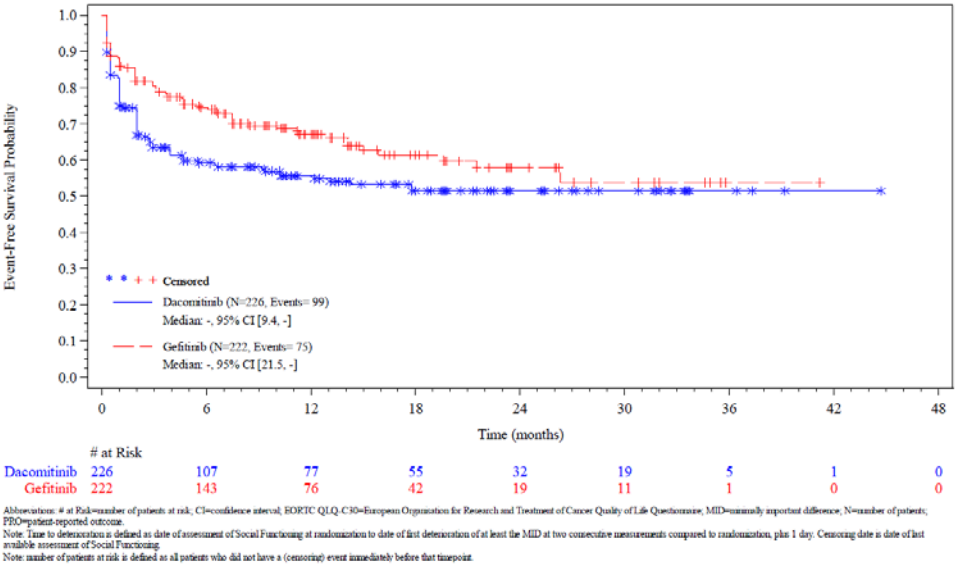
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Emotional Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Emotional Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, MID=minimally important difference, N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Cognitive Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Cognitive Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

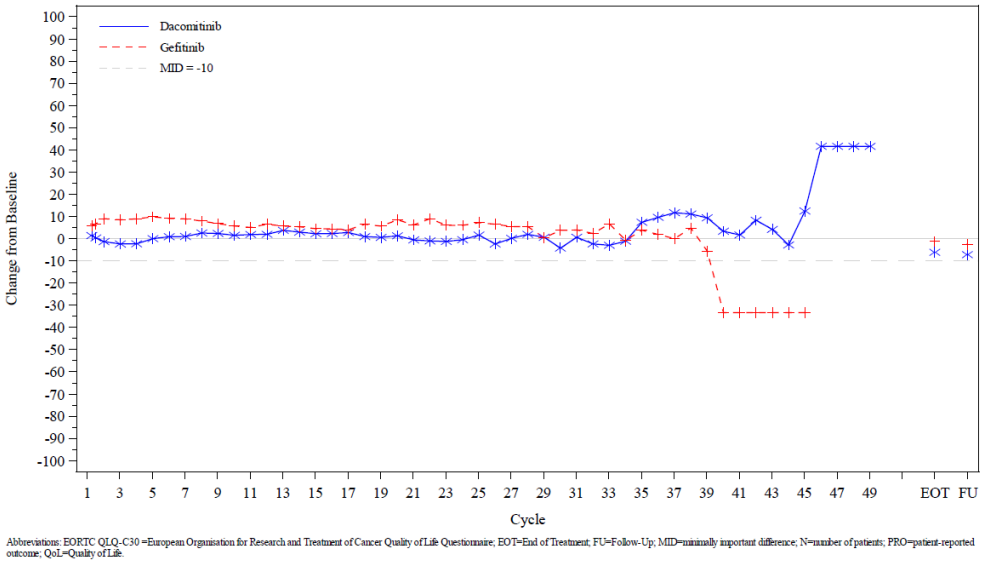
Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; EORTC QLQ-C30=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, MID=minimally important difference, N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.
Note: Time to deterioration is defined as date of assessment of Social Functioning at randomization to date of first deterioration of at least the MID at two consecutive measurements compared to randomization, plus 1 day. Censoring date is date of last available assessment of Social Functioning.
Note: number of patients at risk is defined as all patients who did not have a (censoring) event immediately before that timepoint.

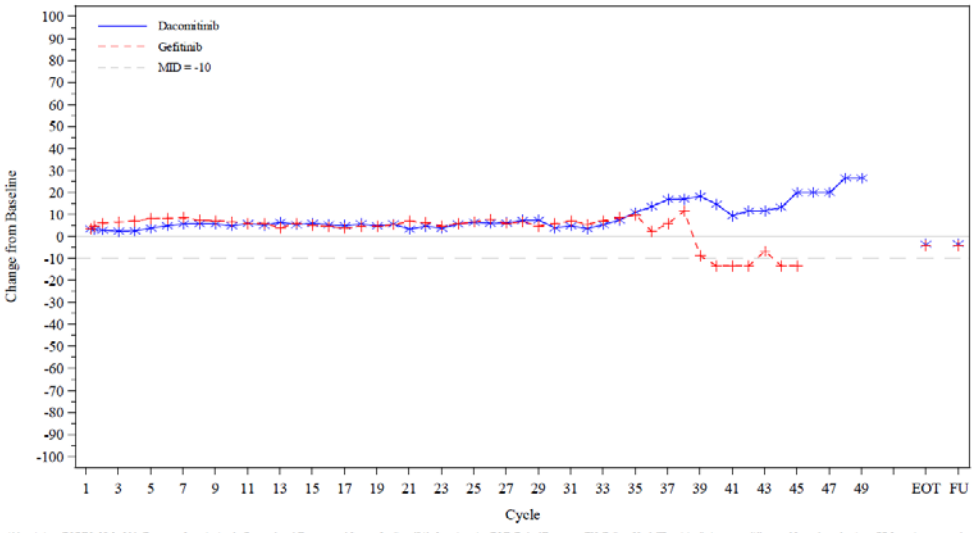
Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurve für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (MID ≥ 10) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (65)

G.9 Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)



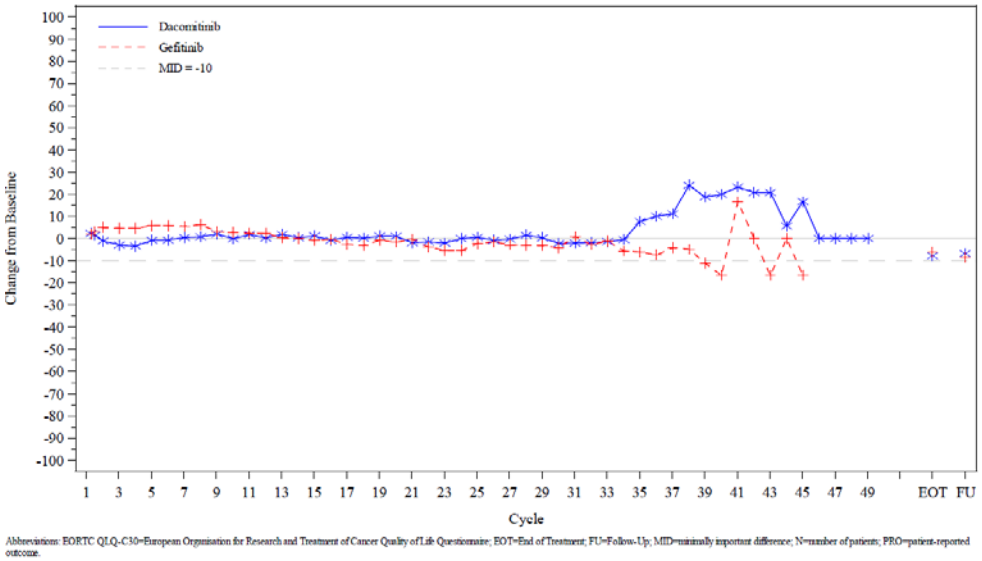
Abbreviations: EORTC QLQ-C30 =European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome; QoL=Quality of Life.

Abbildung 121: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



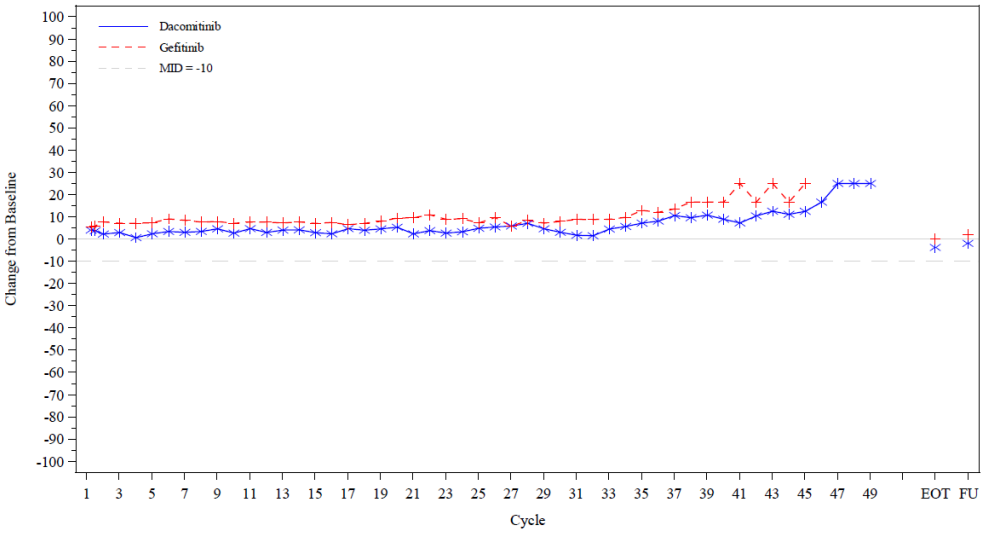
Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 122: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



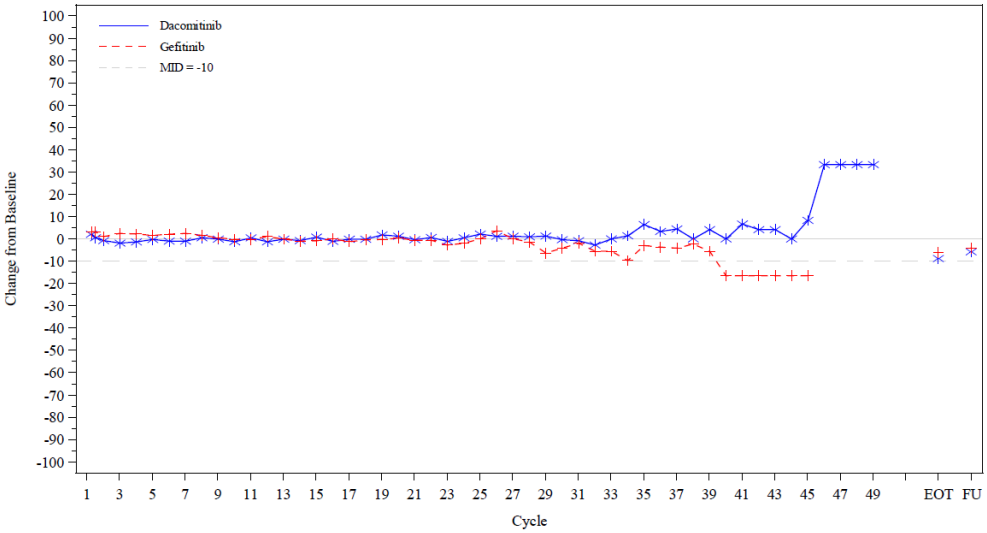
Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 123: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



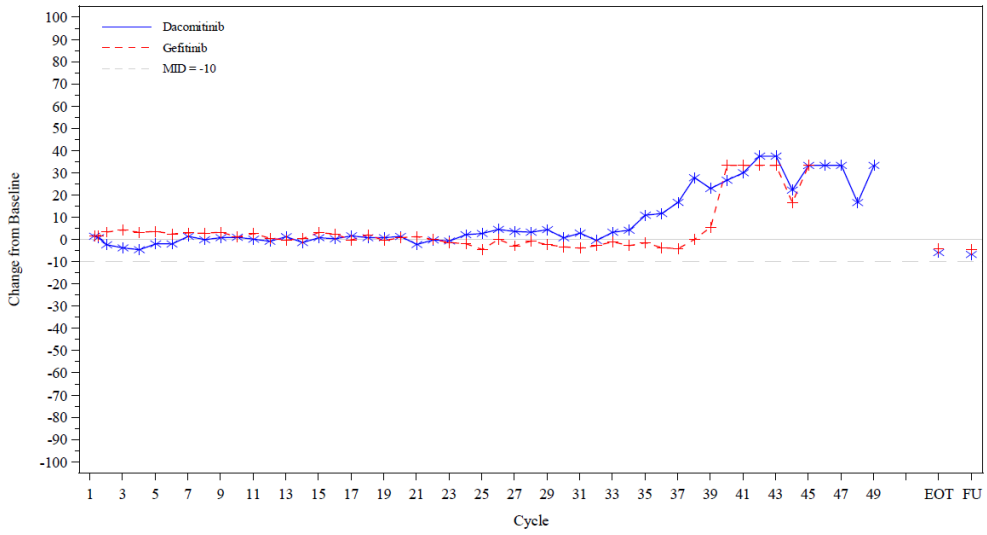
Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

Abbildung 124: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

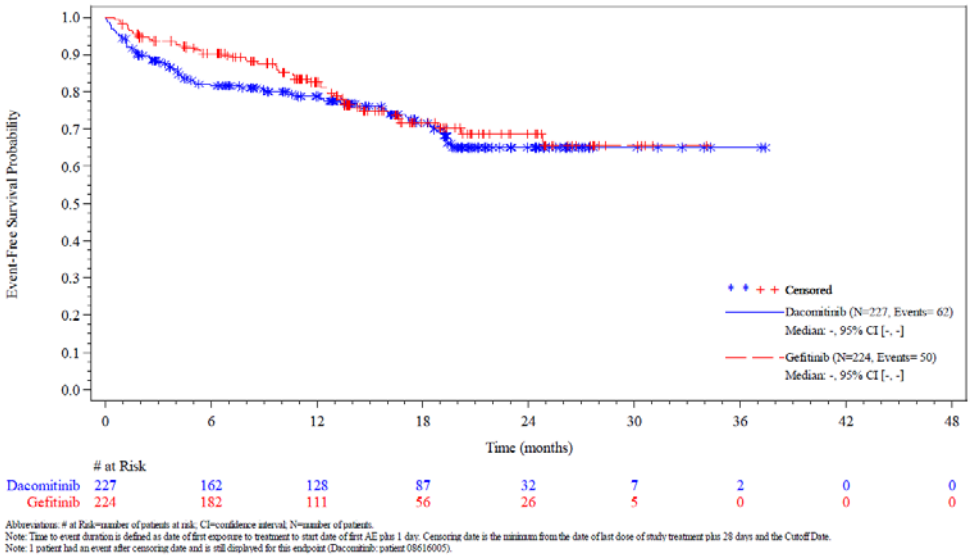
Abbildung 125: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)



Abbreviations: EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT=End of Treatment; FU=Follow-Up; MID=minimally important difference; N=number of patients; PRO=patient-reported outcome.

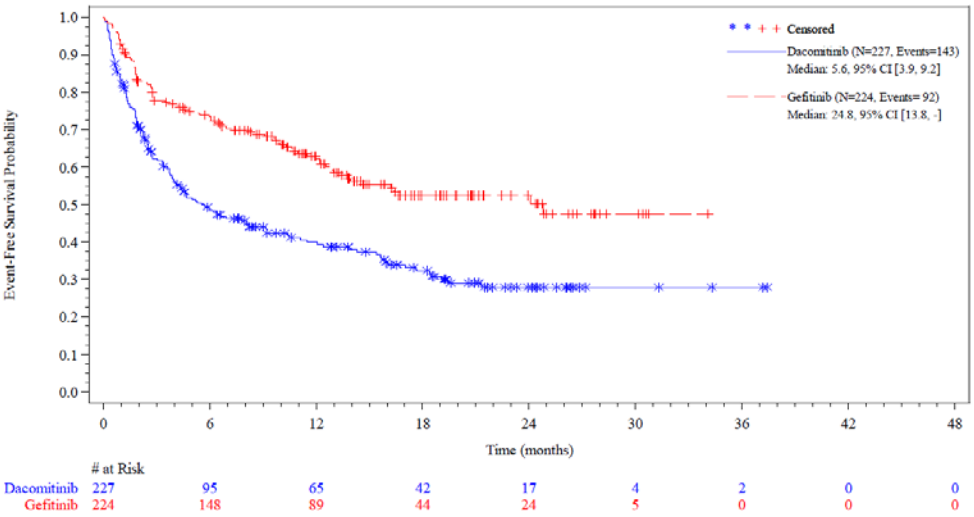
Abbildung 126: Veränderung der Mittelwerte gegenüber *Baseline* für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (62)

G.10 Kaplan-Meier-Kurven zu den unerwünschten Ereignissen



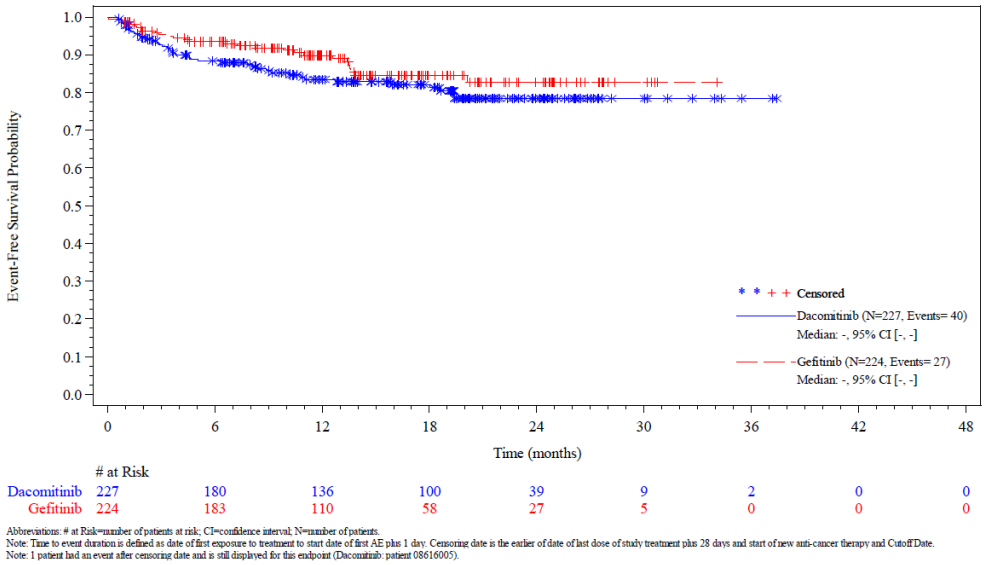
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the minimum from the date of last dose of study treatment plus 28 days and the CutoffDate.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (67)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and CutoffDate.
Note: 7 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024,08616005,08619003, Gefitinib: patient 03904004,03916001,08102001,08620002).

Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (67)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and CutoffDate.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen für den ersten Datenschnitt vom 29.07.2016 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (67)

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Progressionsbereinigte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	55/227 (24,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/224 (17,0)	n. e. [31,4; n. e.]	1,376 [0,907; 2,087] p = 0,1311 1,527 [0,960; 2,431] 1,398 [0,966; 2,023] 0,068 [-0,006; 0,142] p = 0,0736
Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	142/227 (62,6)	5,7 [4,0; 9,2]	90/224 (40,2)	24,8 [14,7; n. e.]	2,012 [1,540; 2,630] p < 0,0001 2,441 [1,670; 3,567] 1,546 [1,278; 1,870] 0,220 [0,129; 0,310] p < 0,0001
Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
2. Datenschnitt zum 17.02.2017					
Safety-Population[c]	35/227 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/224 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,421 [0,837; 2,413] p = 0,1905 1,594 [0,906; 2,803] 1,502 [0,914; 2,470] 0,051 [-0,010; 0,113] p = 0,1044

Studie ARCHER 1050	Dacomitinib		Gefitinib		HR [95 %-KI]; p-Wert[a] OR [95 %-KI]; RR [95 %-KI]; ARR [95 %-KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Quelle: (70) Datenschnitt: 17.02.2017 (2. Datenschnitt) a: Das HR sowie das dazugehörige 95 %-KI wurde anhand des *Cox-Proportional-Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Rasse gemäß CRF (japanisch vs. festlandchinesisch und sonstig ostasiatisch vs. nicht-asiatisch) und EGFR-Mutationsstatus gemäß Randomisierung (Exon-19-Deletion vs. L858R-Mutation in Exon 21), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests bestimmt. b: Das mediane Zeit bis zum Ereignis wurde über die Kaplan-Meier-Methode ermittelt. c: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (5) d: Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der Vierfeldertafel. Abkürzungen: CRF: *Case Report Form*; CTCAE; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*)					

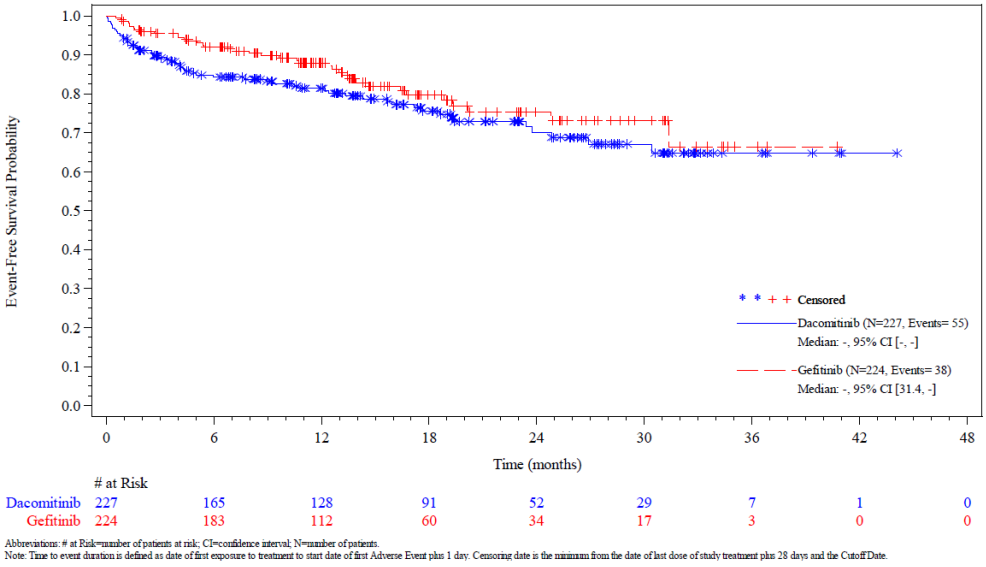
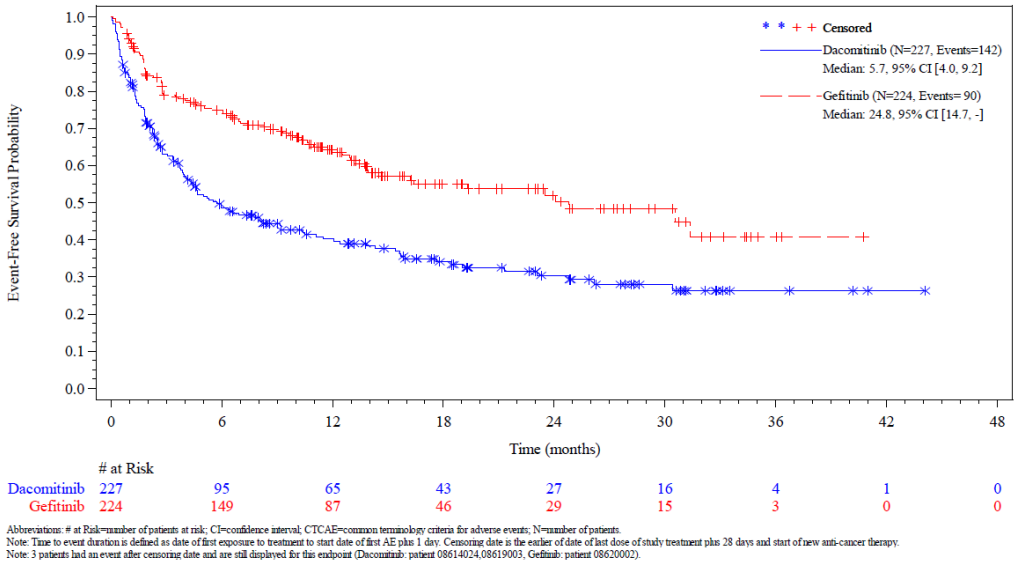


Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Progressionsbereinigte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)

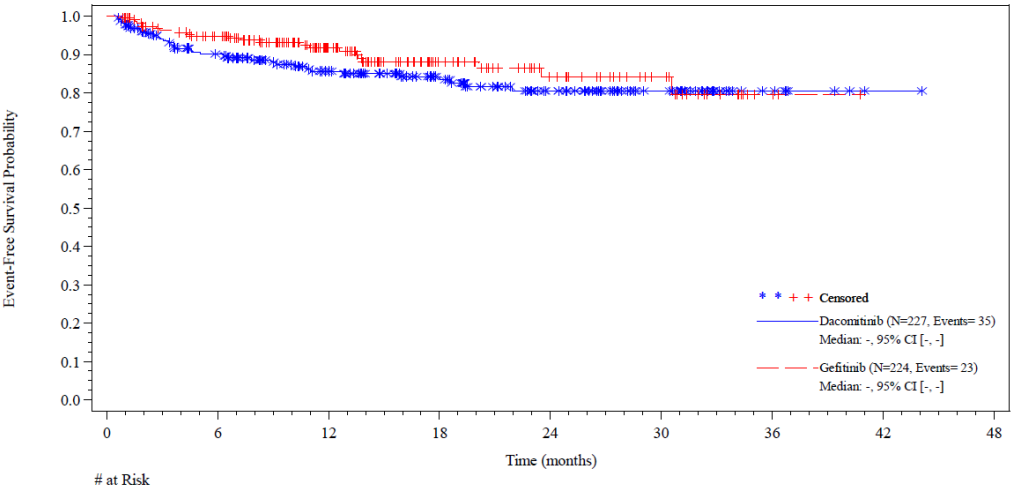


at Risk

Dacomitinib	227	95	65	43	27	16	4	1	0
Gefitinib	224	149	87	46	29	15	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy.
Note: 3 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024,08619003, Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)

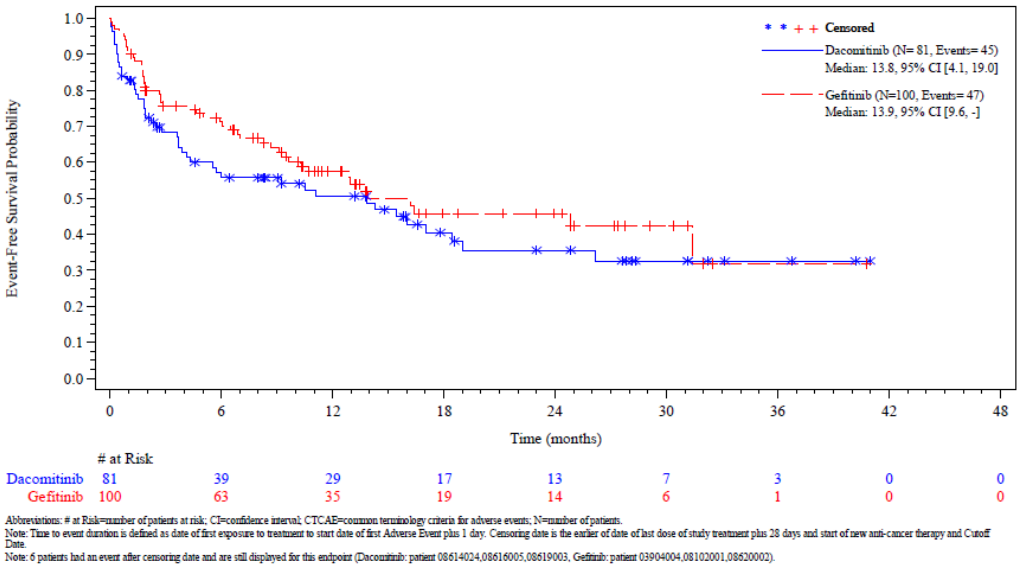


at Risk

Dacomitinib	227	180	136	101	63	36	8	1	0
Gefitinib	224	184	110	62	35	20	3	0	0

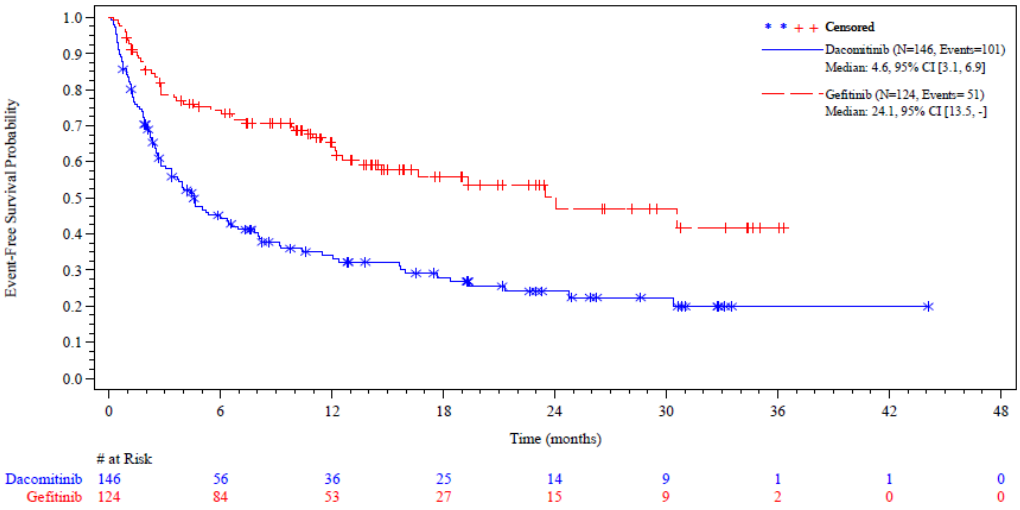
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy.

Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Progressionsbereinigte unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



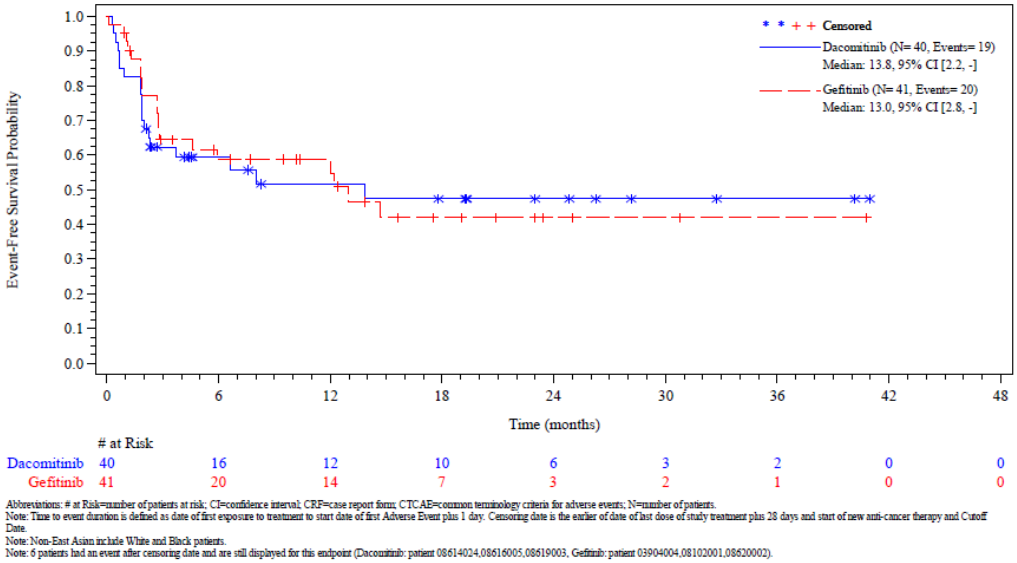
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 6 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024,08616005,08619003, Gefitinib: patient 03904004,08102001,08620002).

Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



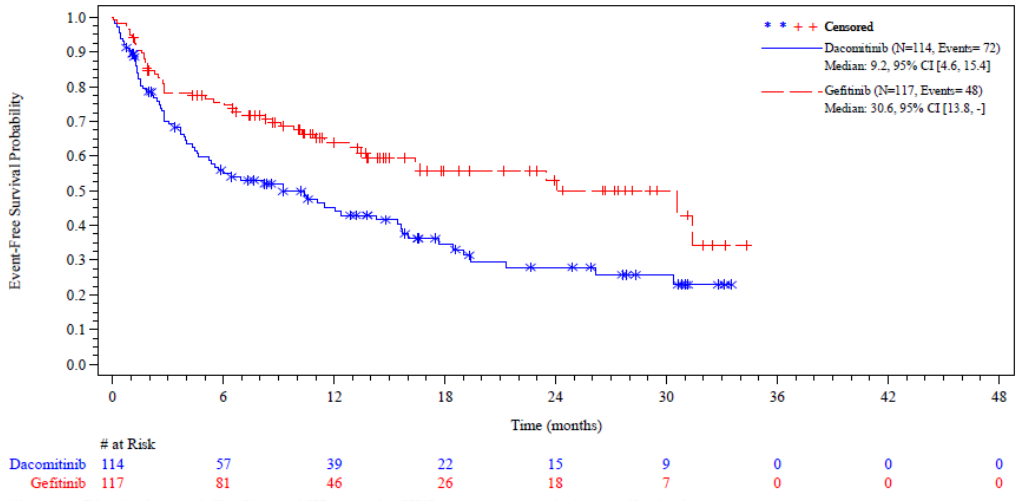
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 6 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024,08616005,08619003, Gefitinib: patient 03904004,08102001,08620002).

Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-East Asian include White and Black patients.
Note: 6 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024,08616005,08619003, Gefitinib: patient 03904004,08102001,08620002).

Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Japanisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-East Asian include White and Black patients.
Note: 6 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024,08616005,08619003, Gefitinib: patient 03904004,08102001,08620002).

Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Festlandchinesisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)

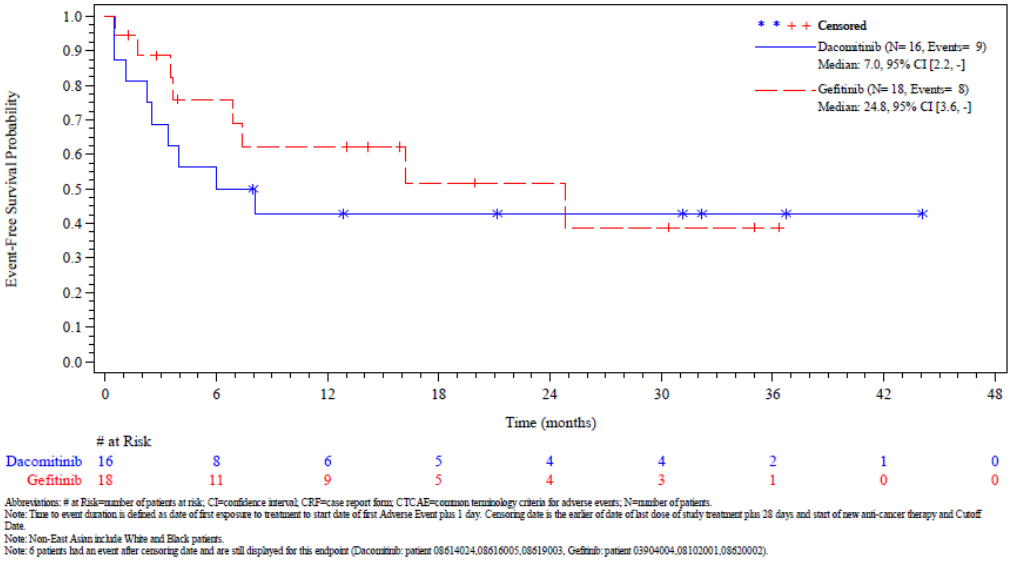


Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Sonstig ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)

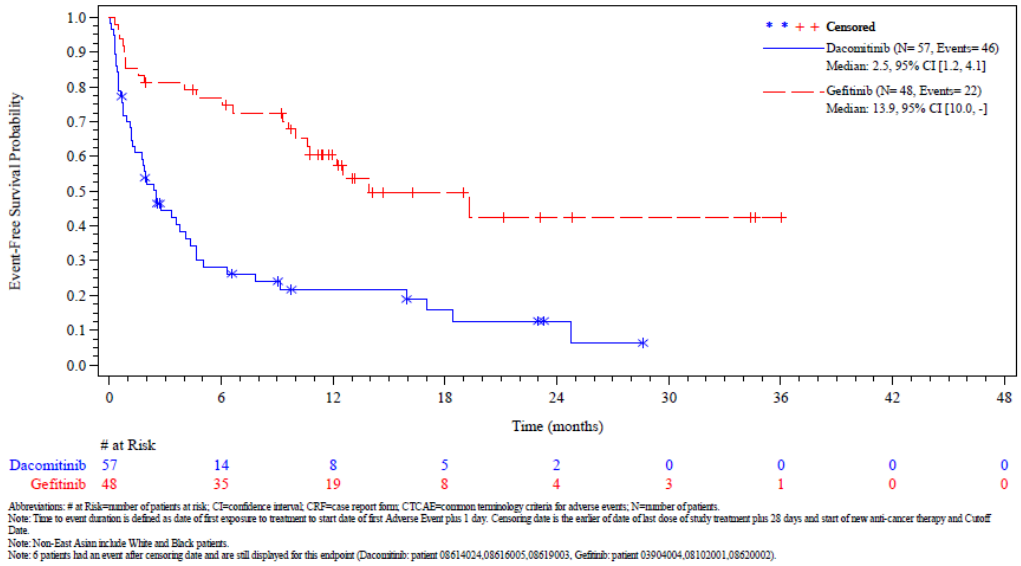
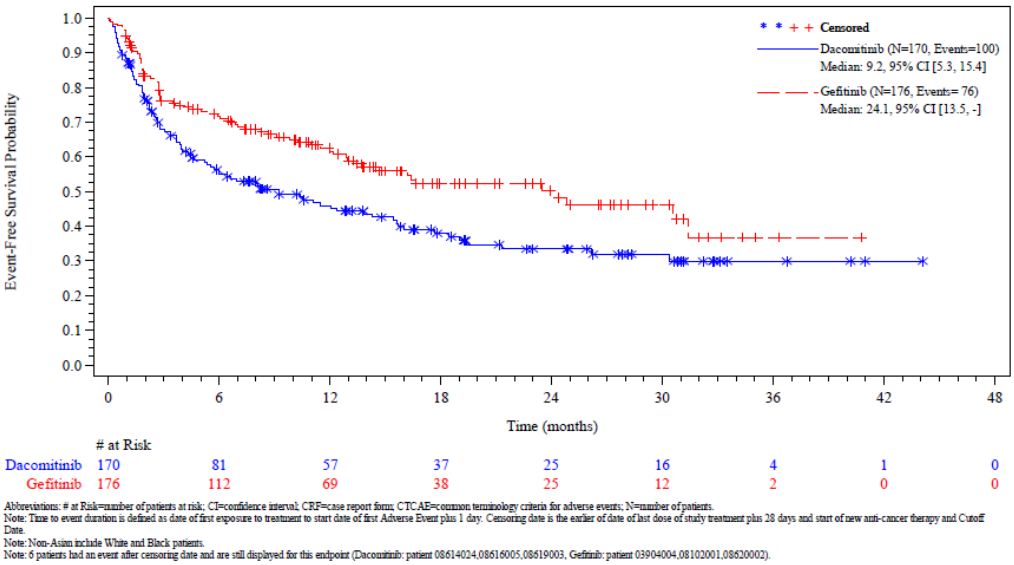
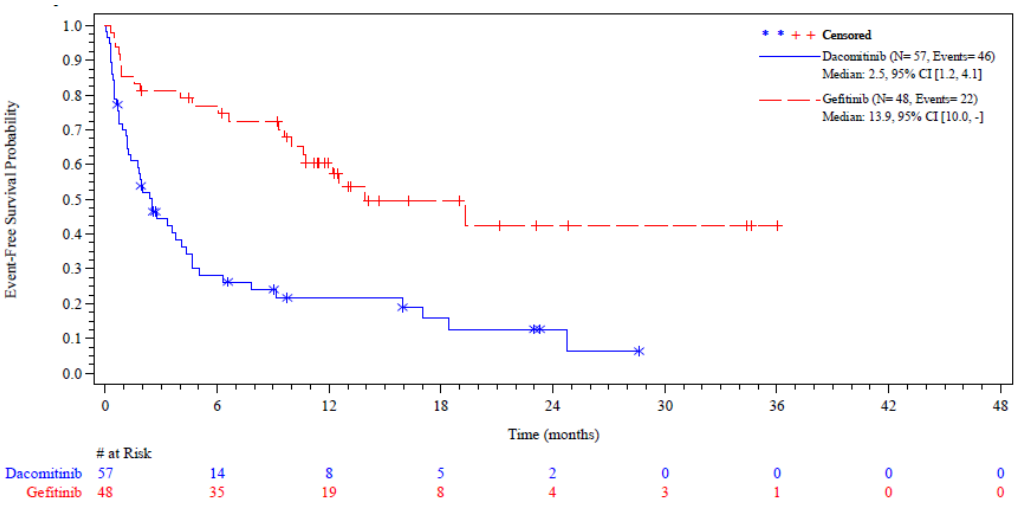


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Nicht-ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



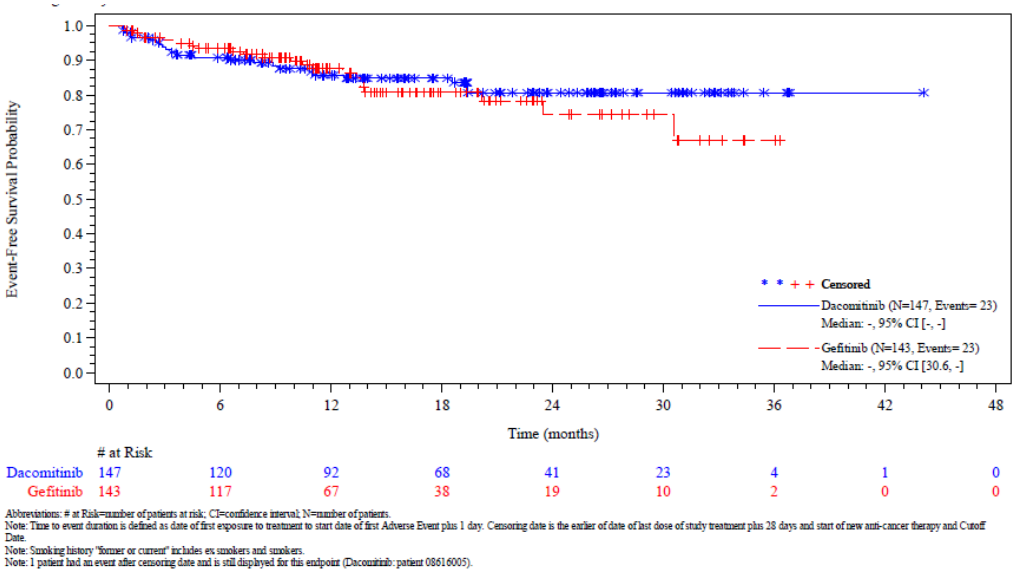
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-Asian include White and Black patients.
Note: 6 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024,08616005,08619003, Gefitinib: patient 03904004,08102001,08620002).

Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



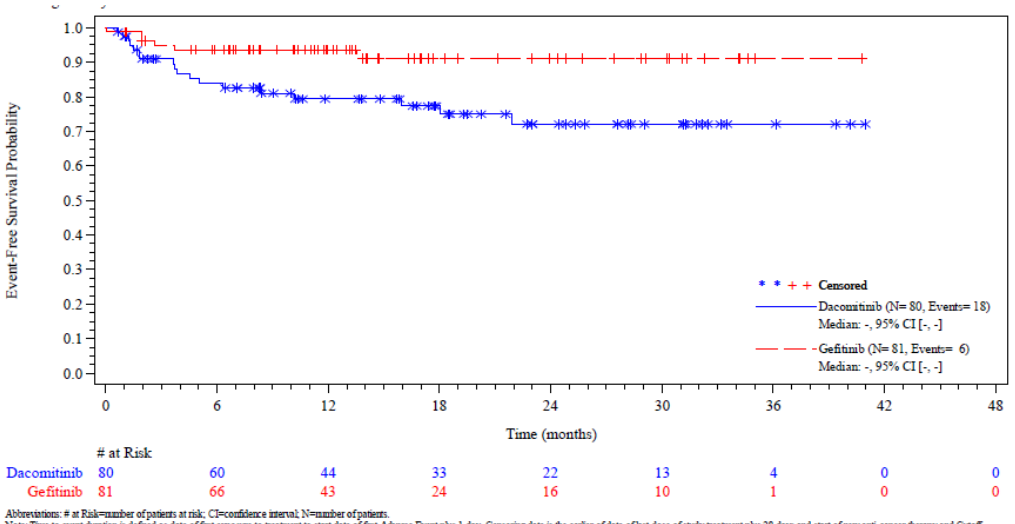
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-Asian include White and Black patients.
Note: 6 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024,08616005,08619003, Gefitinib: patient 03904004,08102001,08620002).

Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (Nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)

G.11 Kaplan-Meier-Kurven der UE von besonderem Interesse

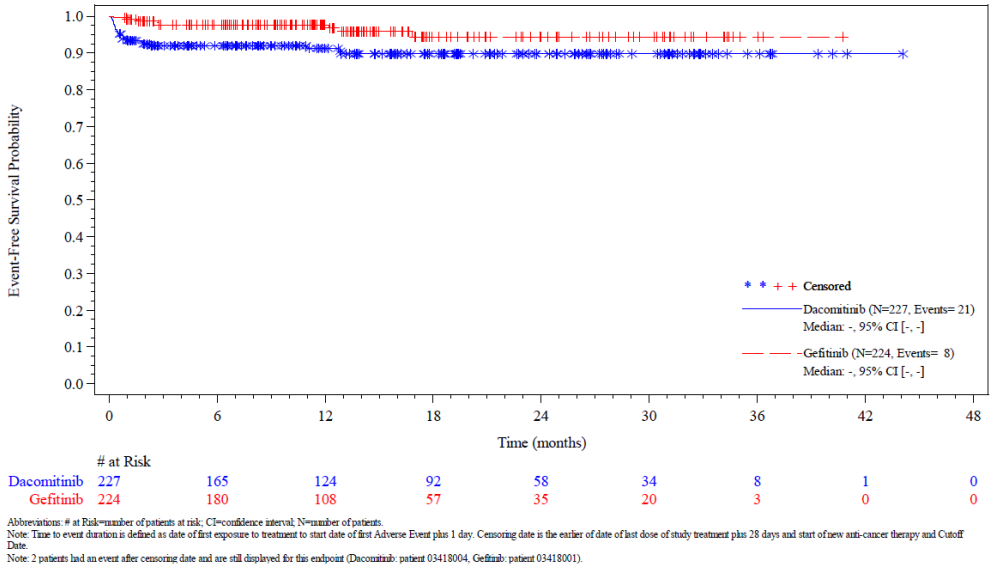


Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schleimhautentzündung (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)

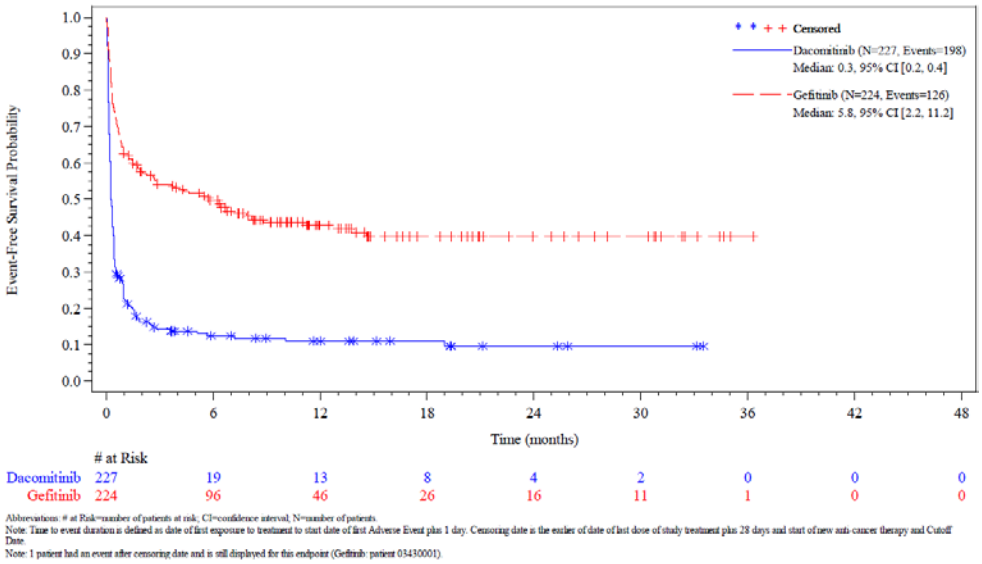
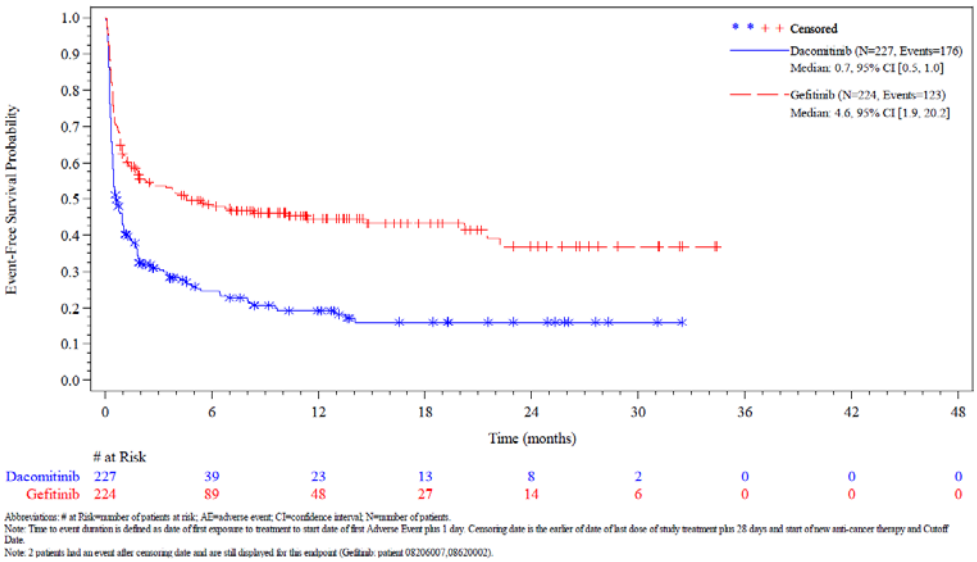
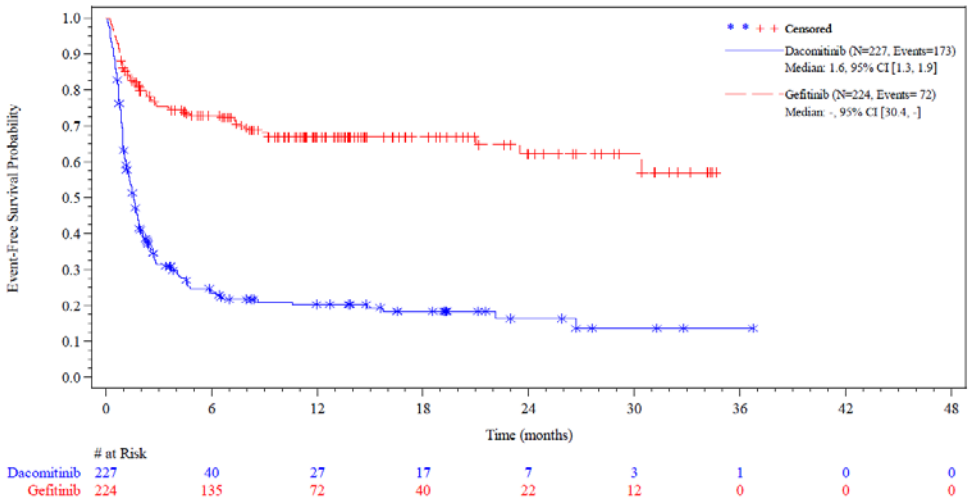


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Diarrhö und assoziierte Nebenwirkungen (Cluster) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



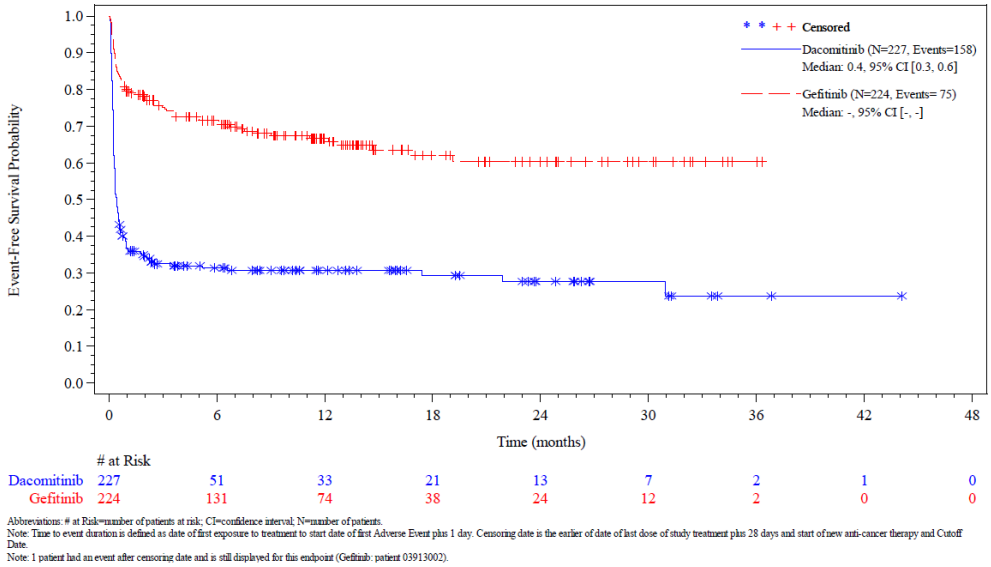
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; AE=adverse event; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08206007,08620002).

Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautausschlag/ Dermatitis akneiform (Cluster) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



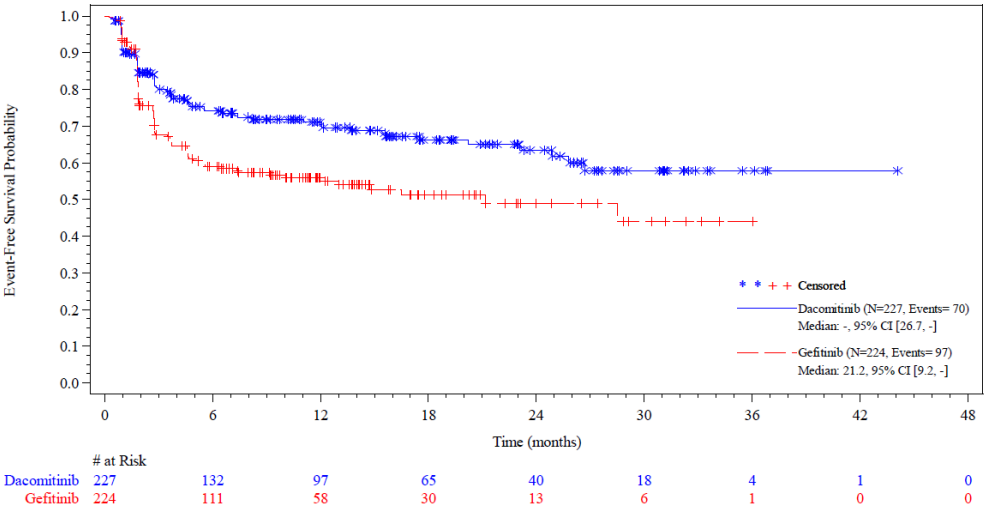
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



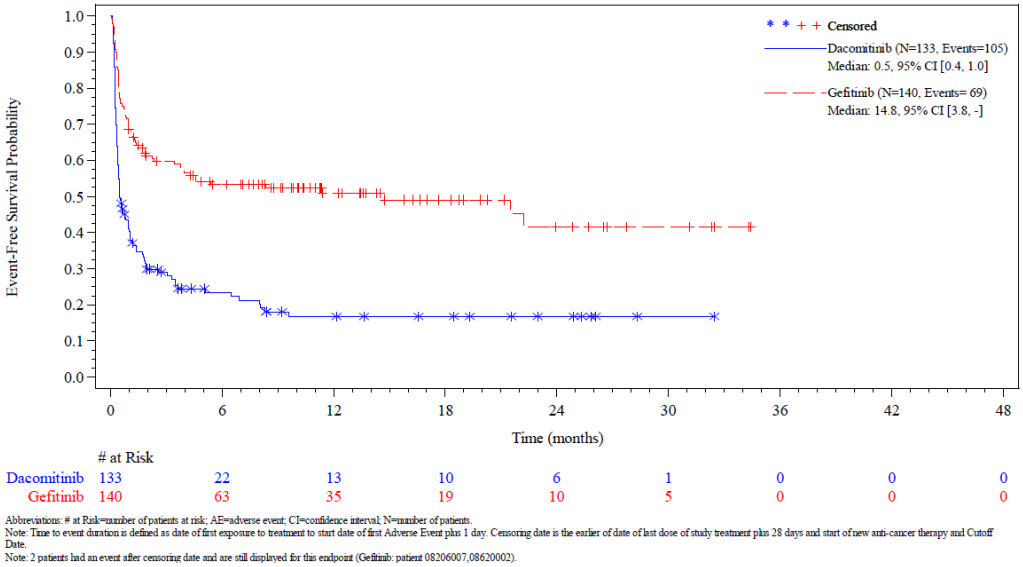
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03913002).

Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Stomatitis (Cluster) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



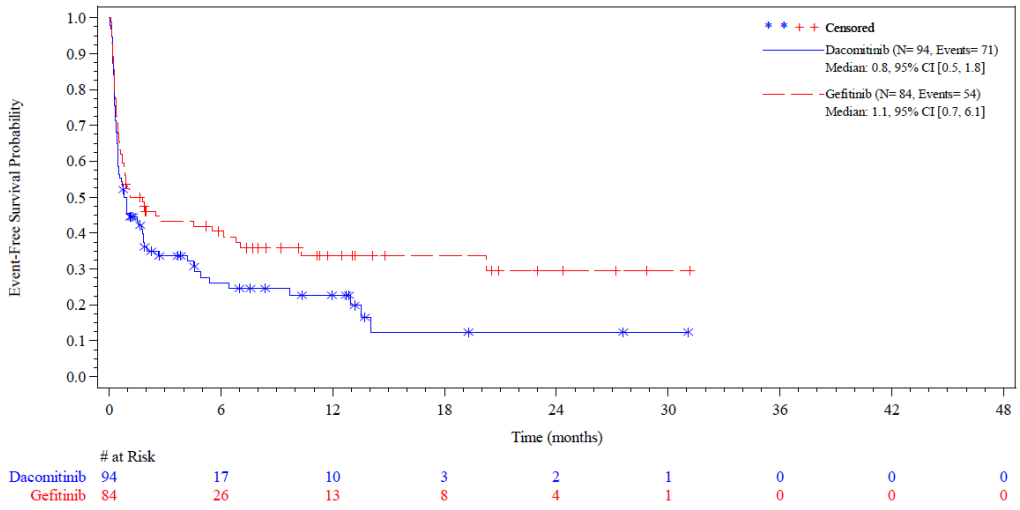
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberbezogene Laboruntersuchungen (Cluster) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; AE=adverse event; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08206007,08620002).

Abbildung 149: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautausschlag/ Dermatitis akneiformis (Cluster)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; AE=adverse event; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08206007,08620002).

Abbildung 150: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautausschlag/ Dermatitis akneiformis (Cluster)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)

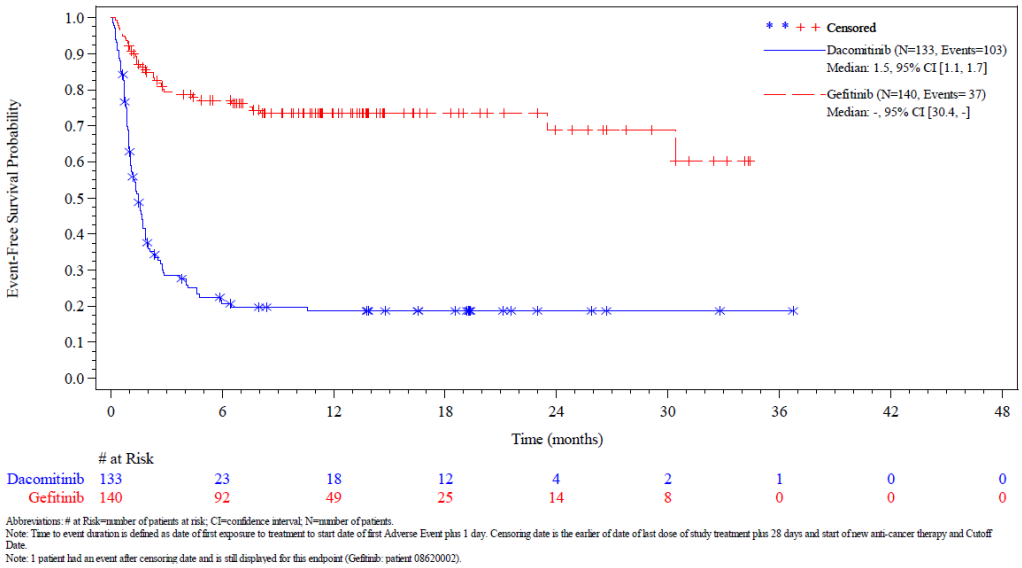


Abbildung 151: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)

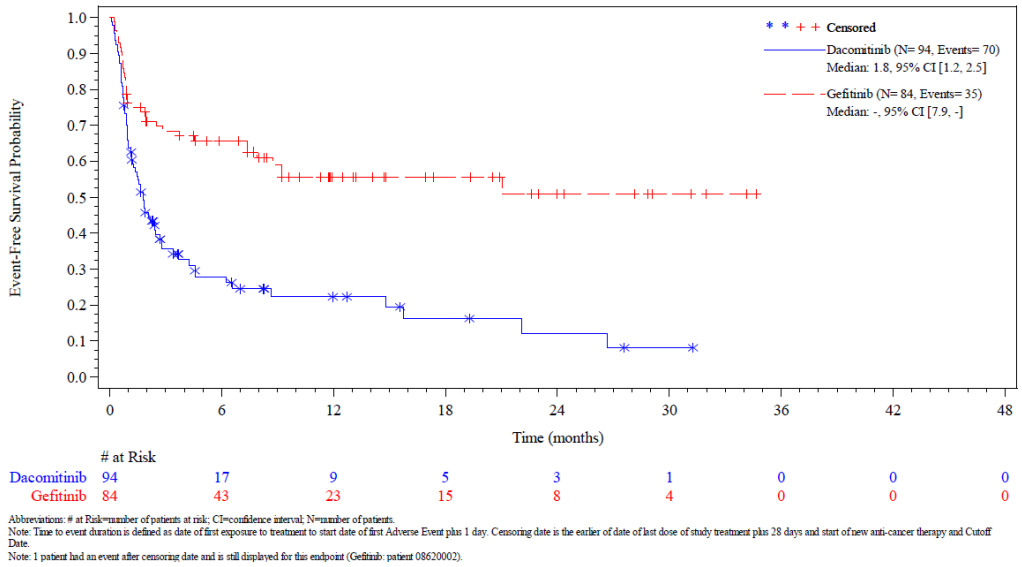


Abbildung 152: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sonstige Hauttoxizitäten (Cluster)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (68)

G.12 Kaplan-Meier-Kurven der SUE von besonderem Interesse

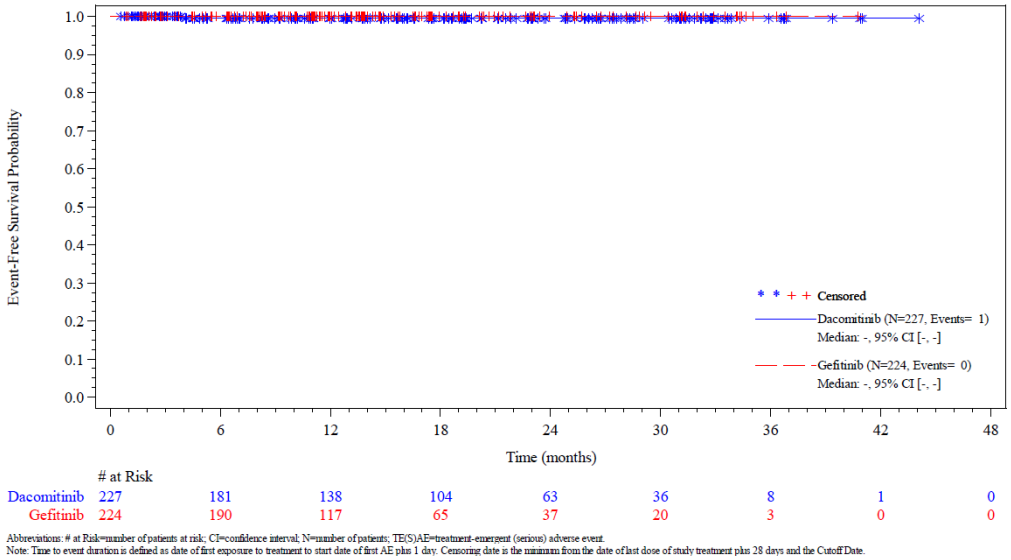


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Lungenembolie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (69)

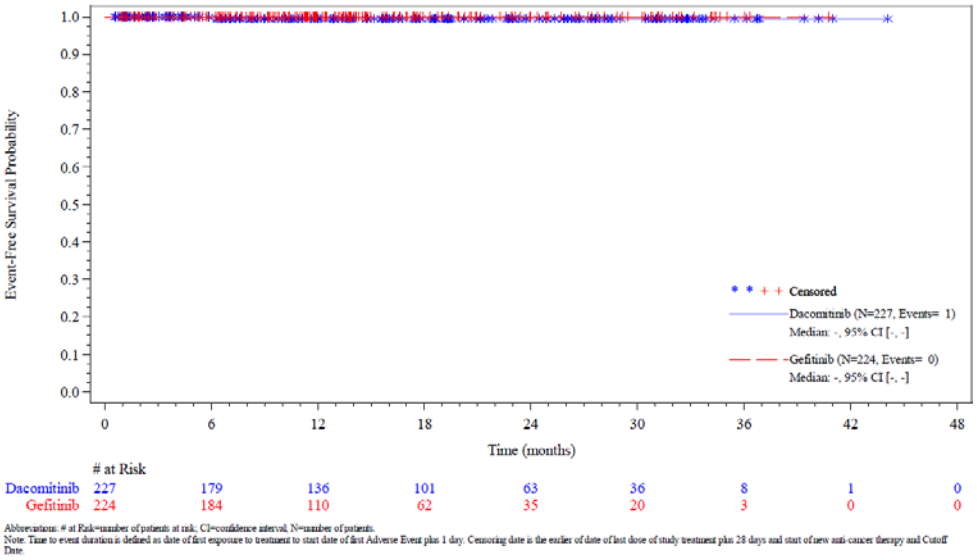


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Tiefe Beinvenenthrombose (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (69)

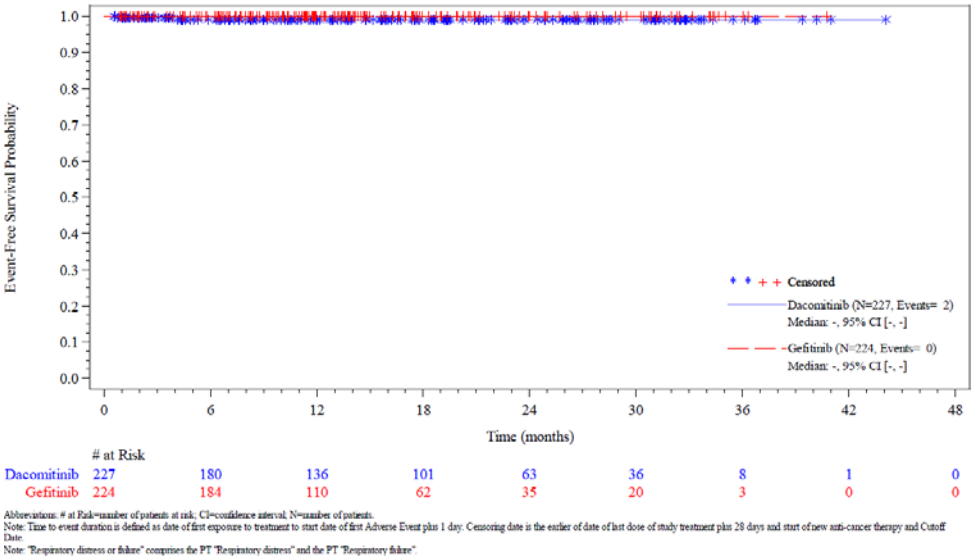


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Atemnot oder –fehler (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (69)

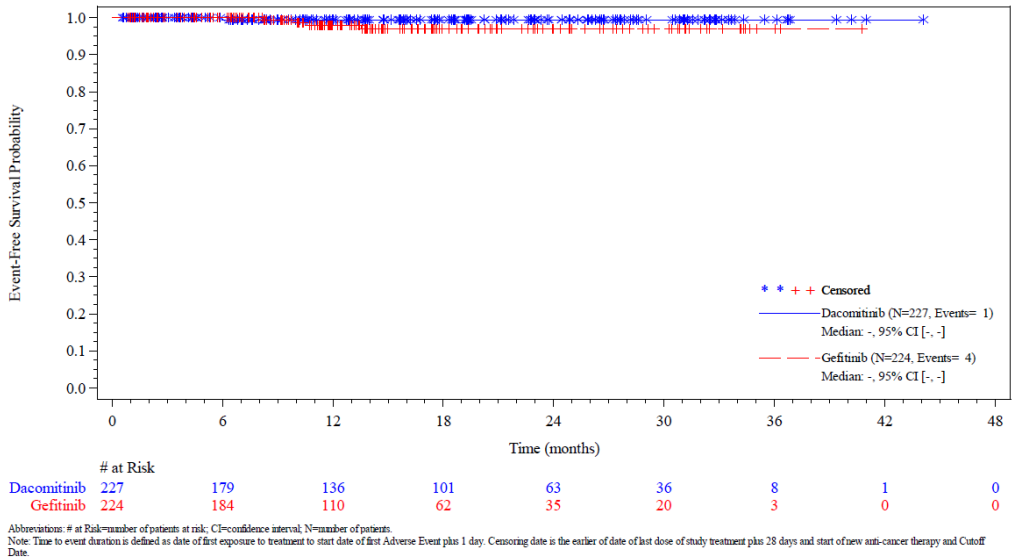
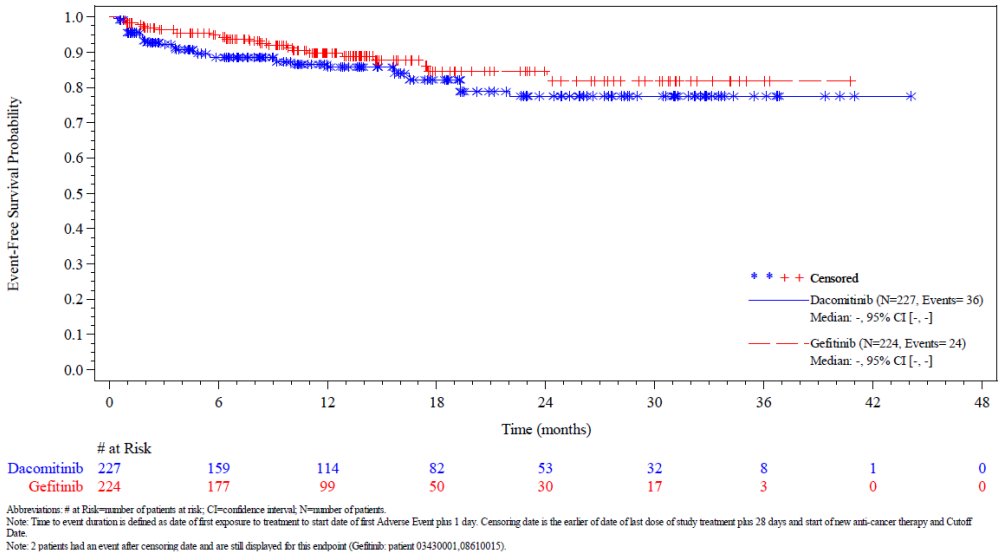


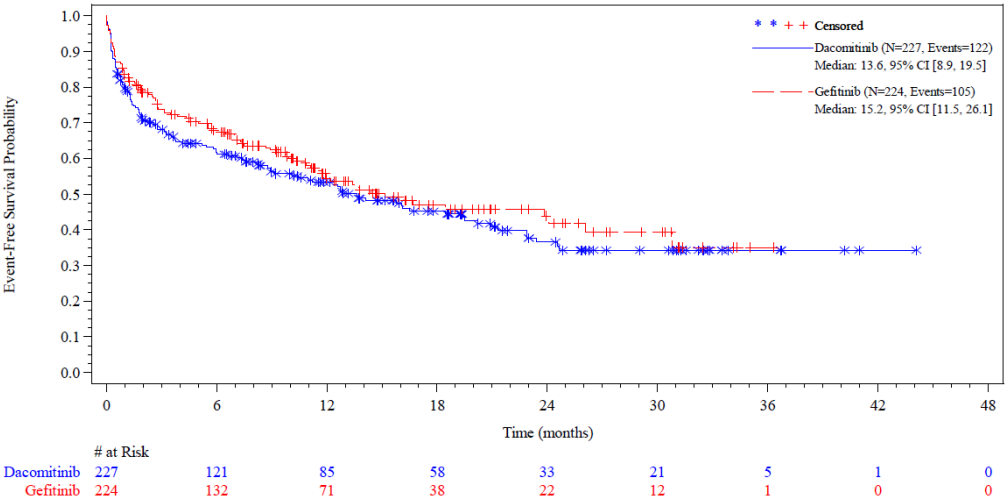
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Dyspnoe (mit Ausnahme einer Dyspnoe aufgrund einer interstitiellen Lungenerkankung [ILD]) (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (69)

G.13 Kaplan-Meier-Kurven der UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 %



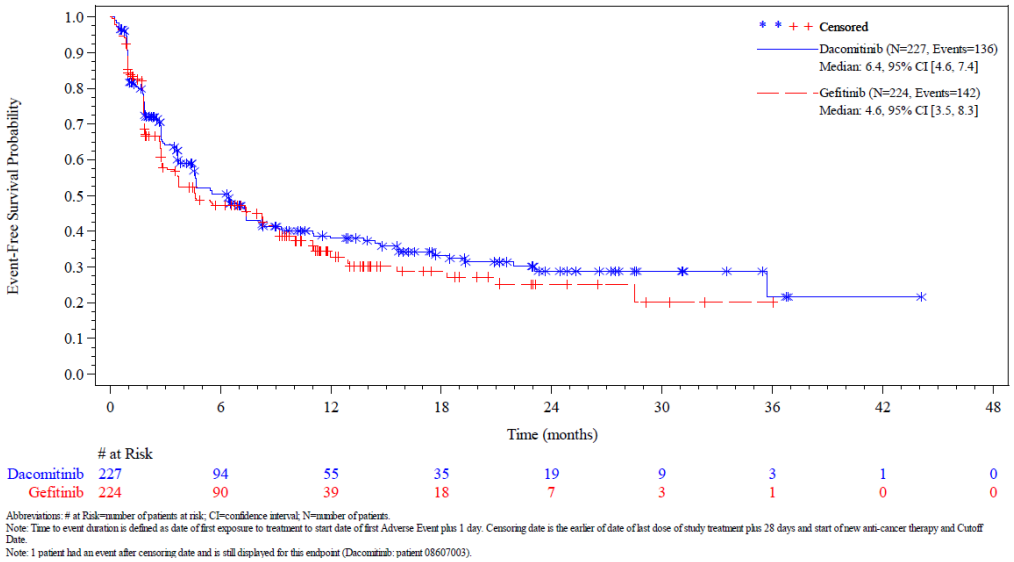
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03430001,08610015).

Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

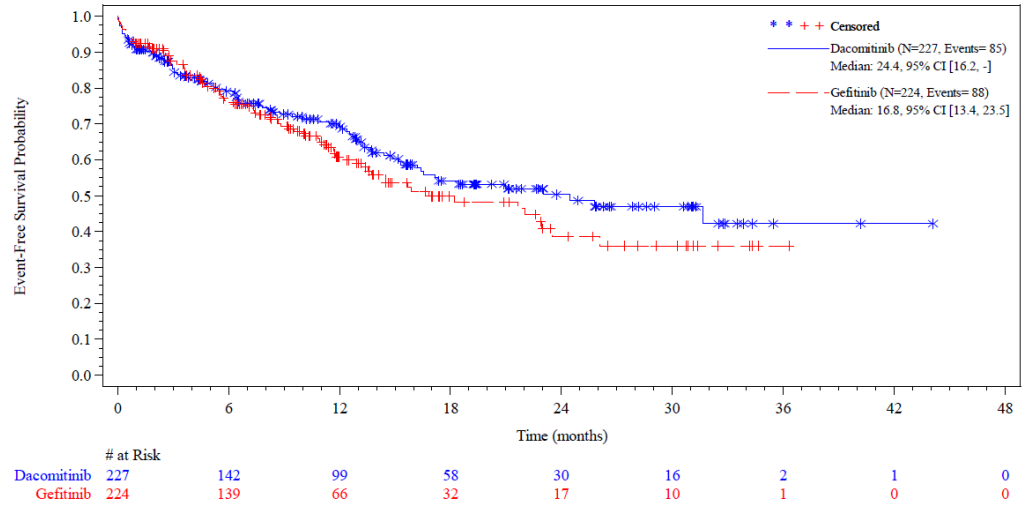
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



# at Risk									
Dacomitinib	227	94	55	35	19	9	3	1	0
Gefitinib	224	90	39	18	7	3	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08607003).

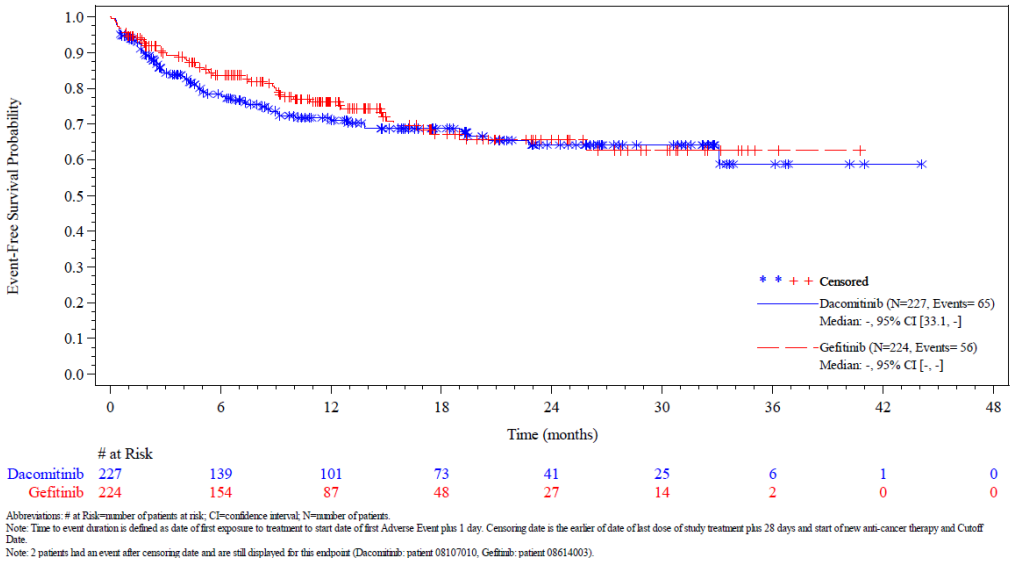
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Untersuchungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



# at Risk									
Dacomitinib	227	142	99	58	30	16	2	1	0
Gefitinib	224	139	66	32	17	10	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 03418006,08619003).

Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)

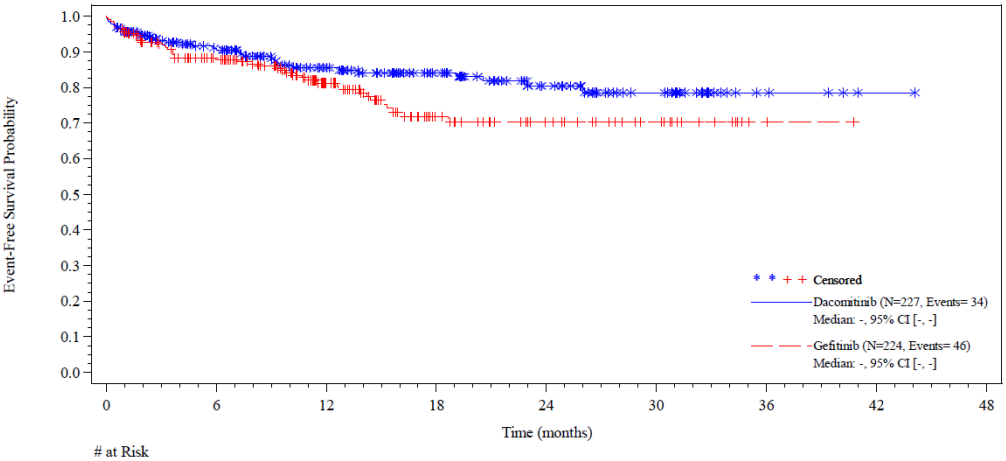


at Risk

Dacomitinib	227	139	101	73	41	25	6	1	0
Gefitinib	224	154	87	48	27	14	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08107010, Gefitinib: patient 08614003).

Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)

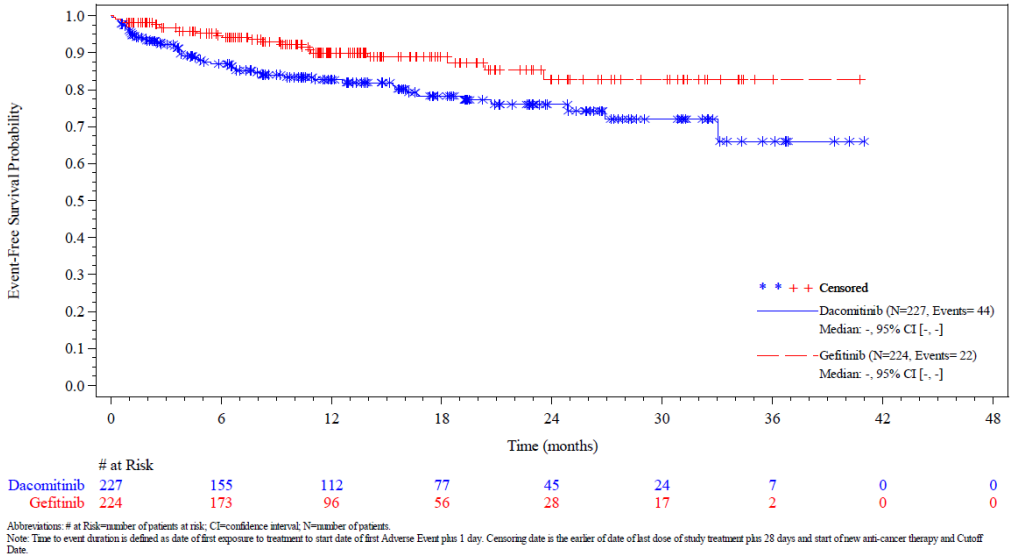


at Risk

Dacomitinib	227	165	120	87	52	29	5	1	0
Gefitinib	224	165	96	47	27	15	2	0	0

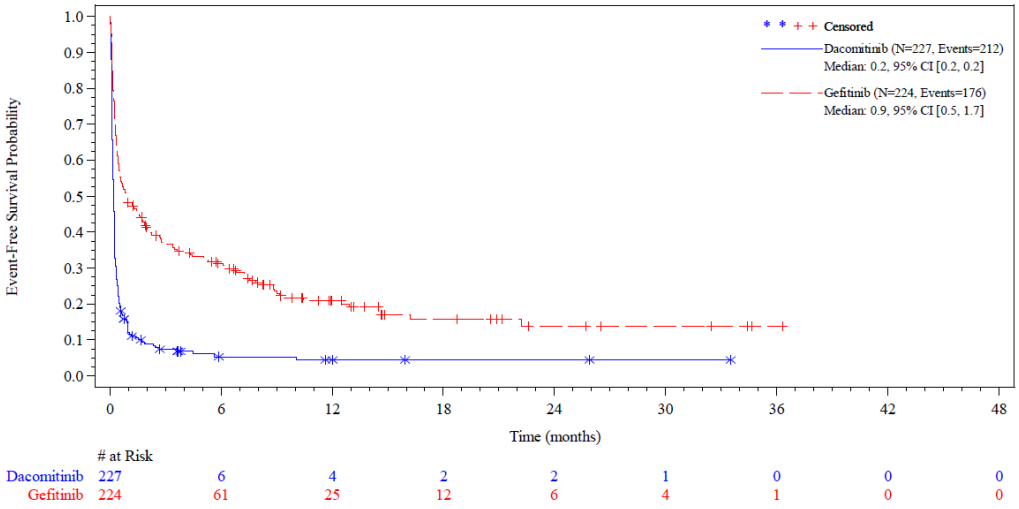
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 3 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03418001,08104001,08206005).

Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Psychiatrische Erkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



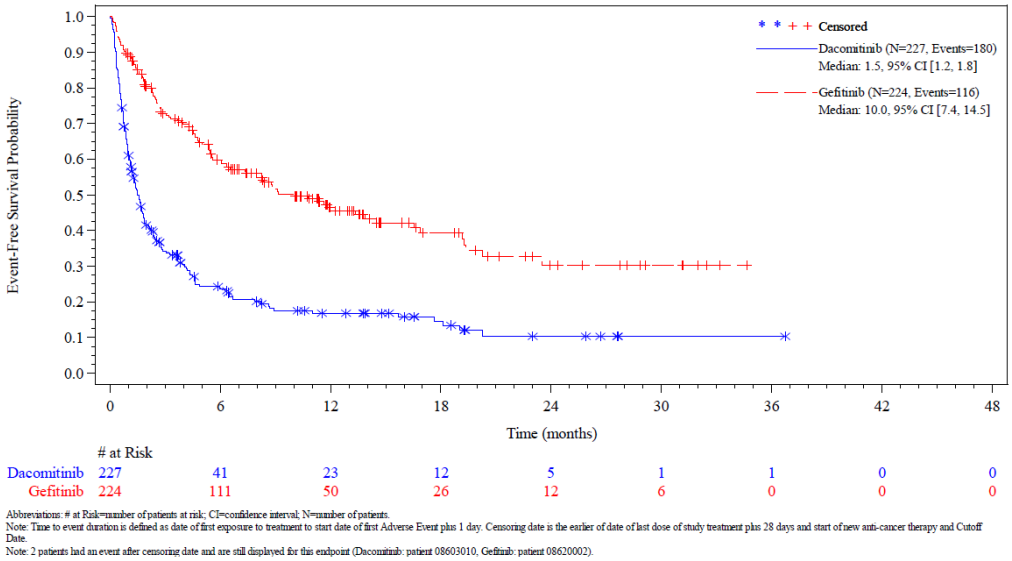
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Augenerkrankung (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



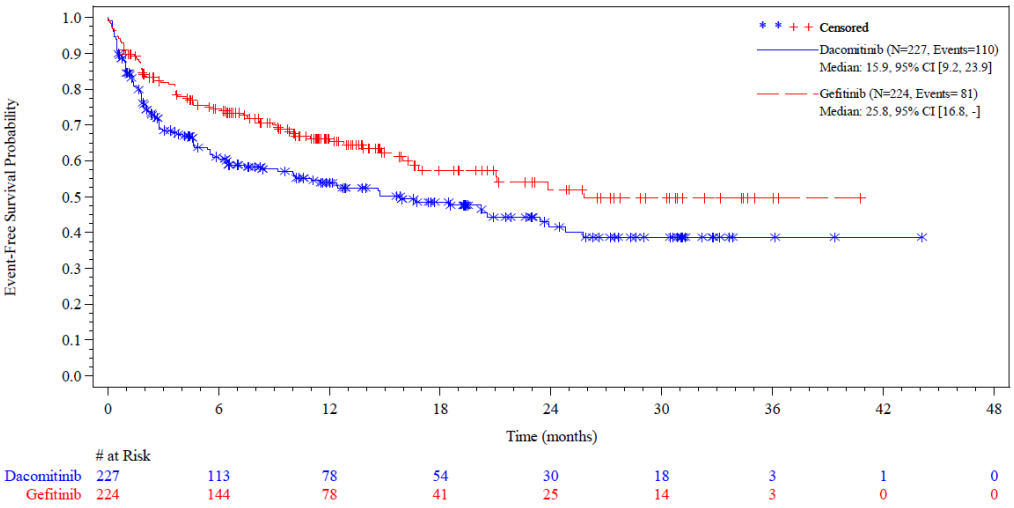
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03430001).

Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



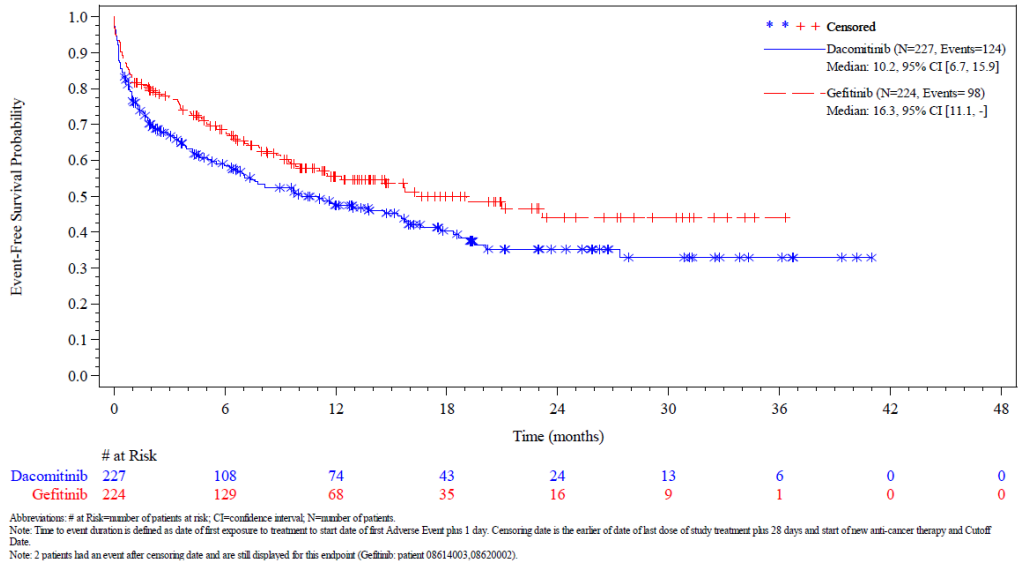
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08603010, Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



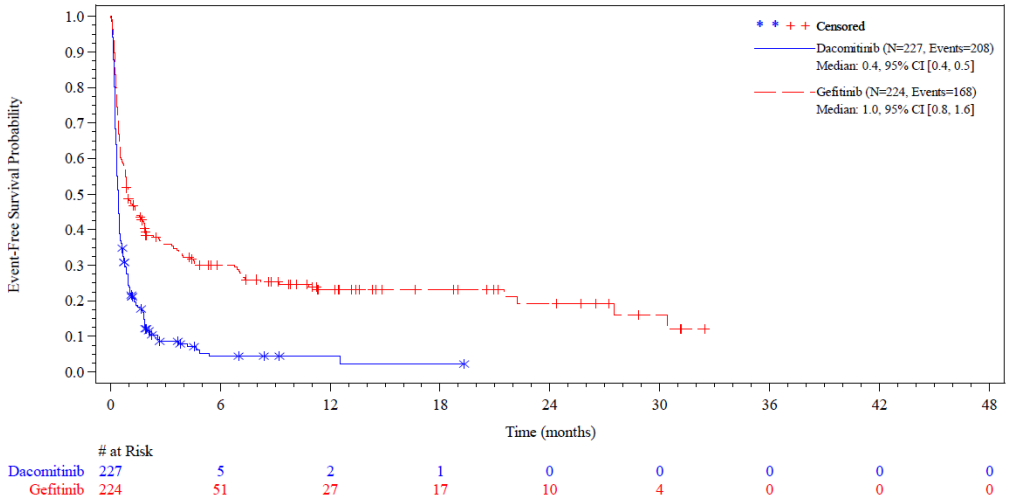
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



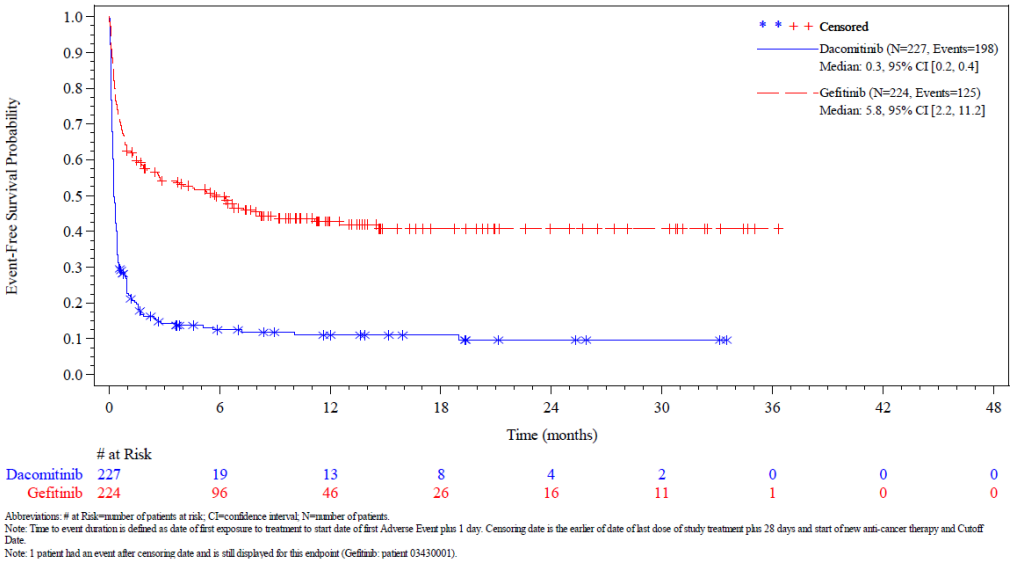
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08614003,08620002).

Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



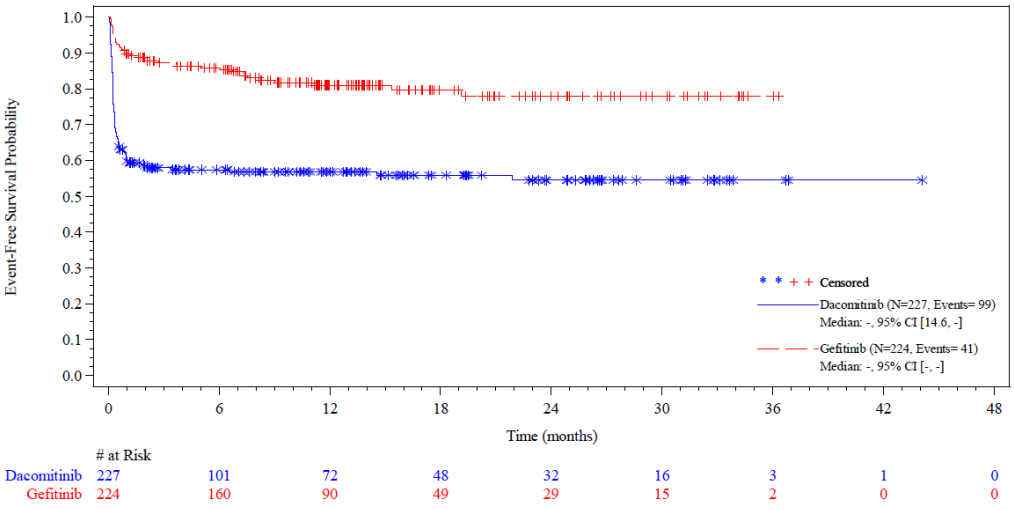
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Haut und des Unterzellgewebes (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



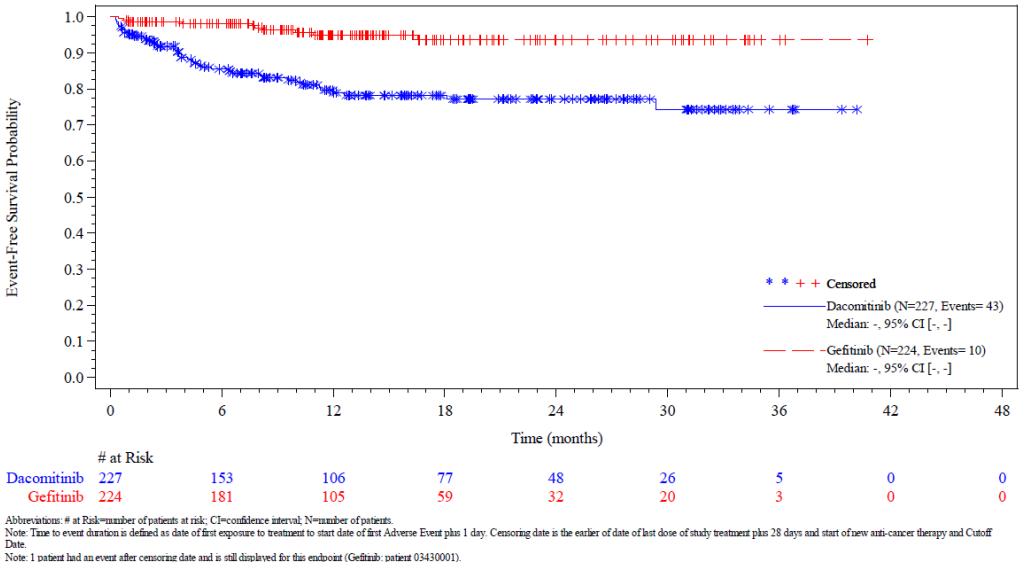
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03430001).

Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Diarrhö (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03913002).

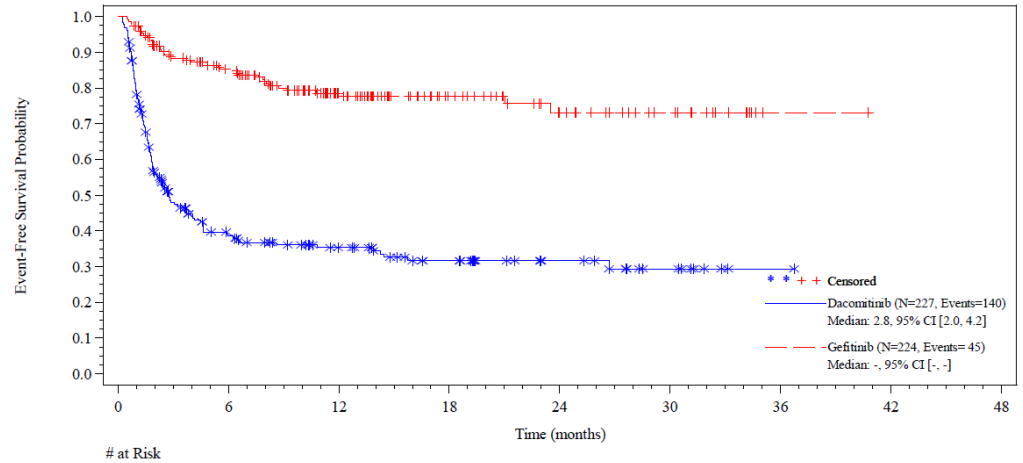
Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Stomatitis (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



# at Risk								
Dacomitinib	227	153	106	77	48	26	5	0	0
Gefitinib	224	181	105	59	32	20	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03430001).

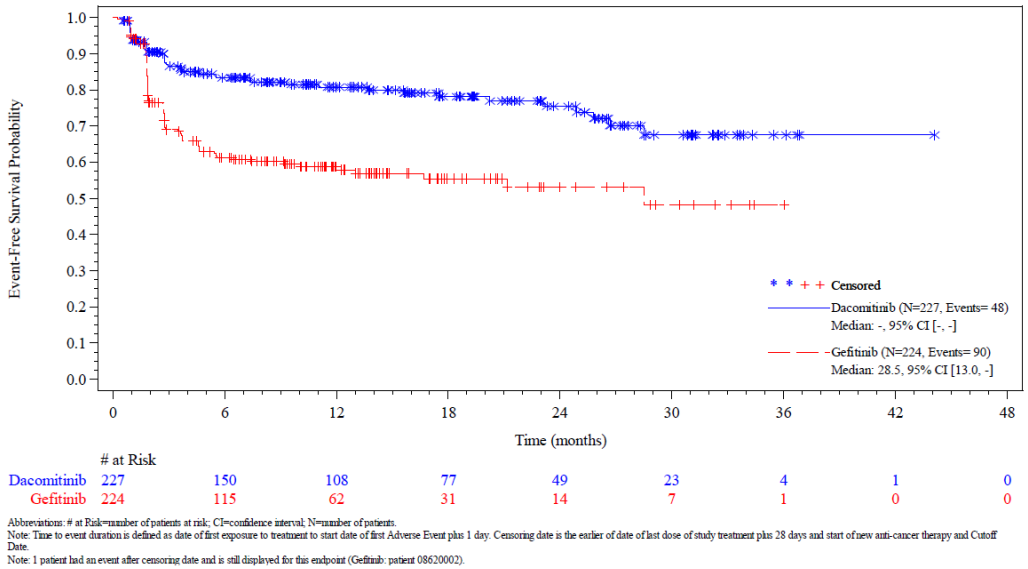
Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Konjunktivitis (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



# at Risk								
Dacomitinib	227	66	45	29	16	8	1	0	0
Gefitinib	224	157	84	48	27	15	1	0	0

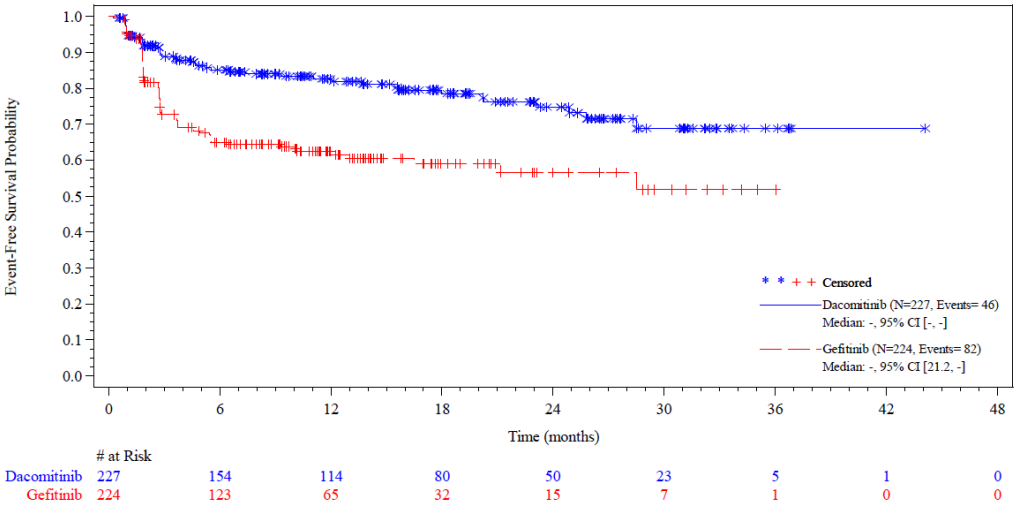
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Paronychie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)

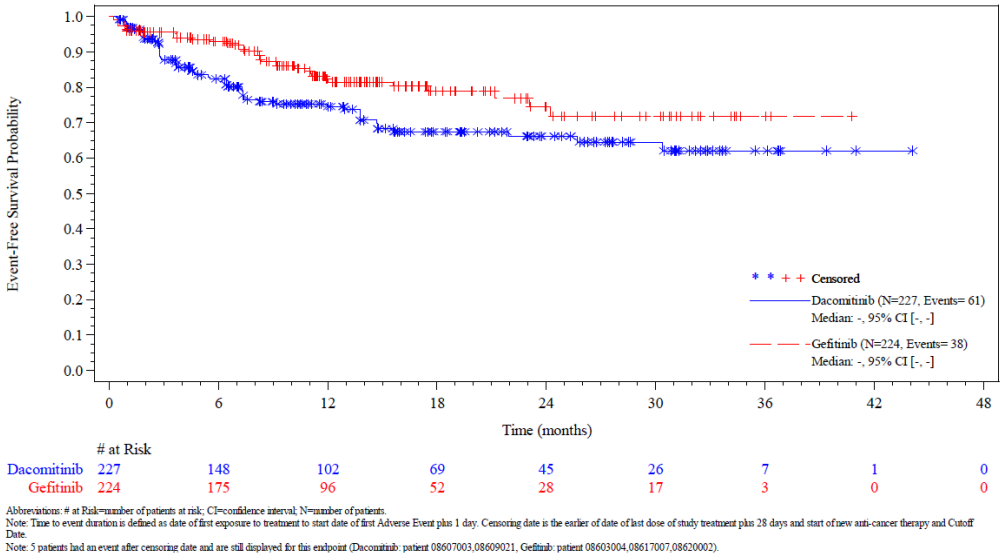


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Gewichtsabnahme (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)

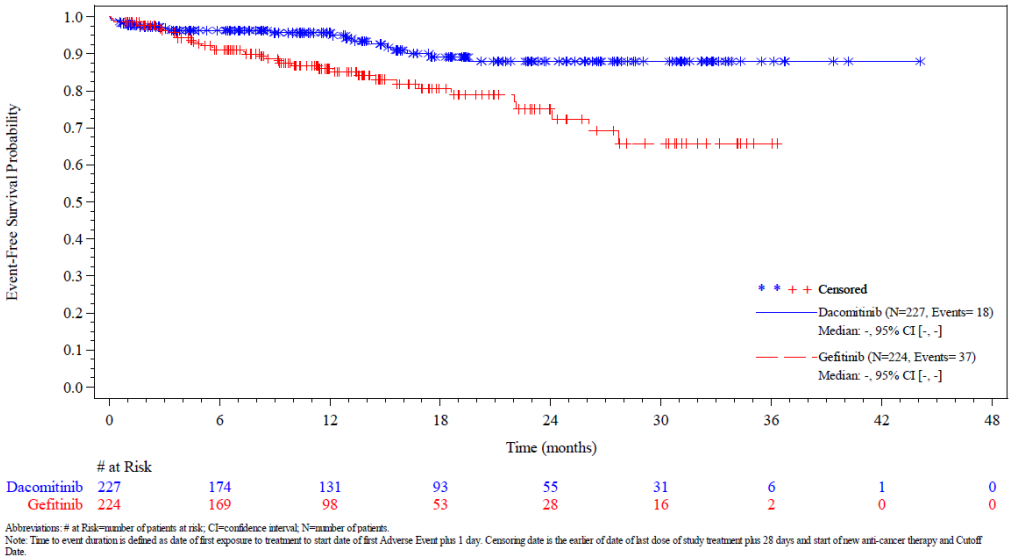
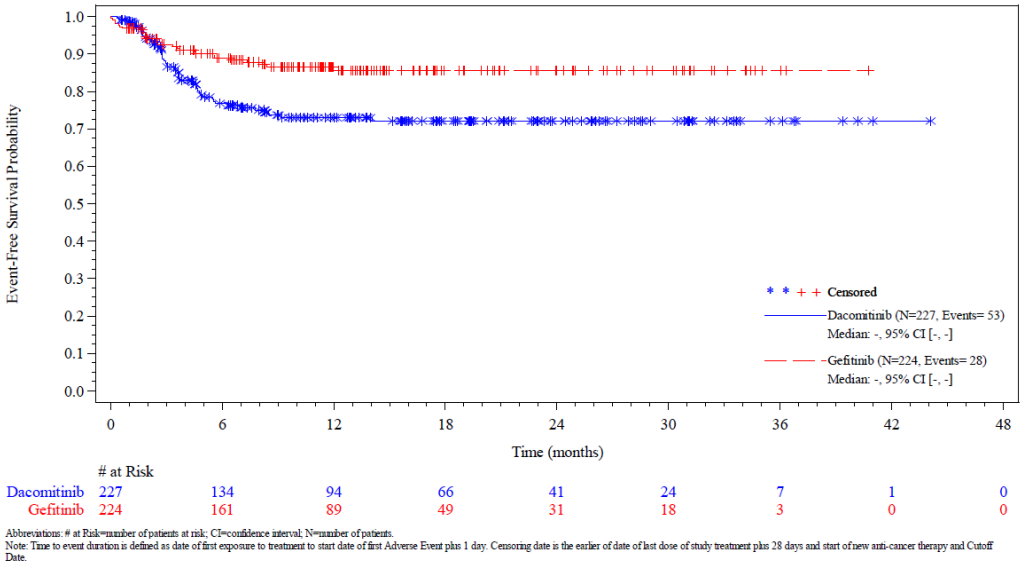
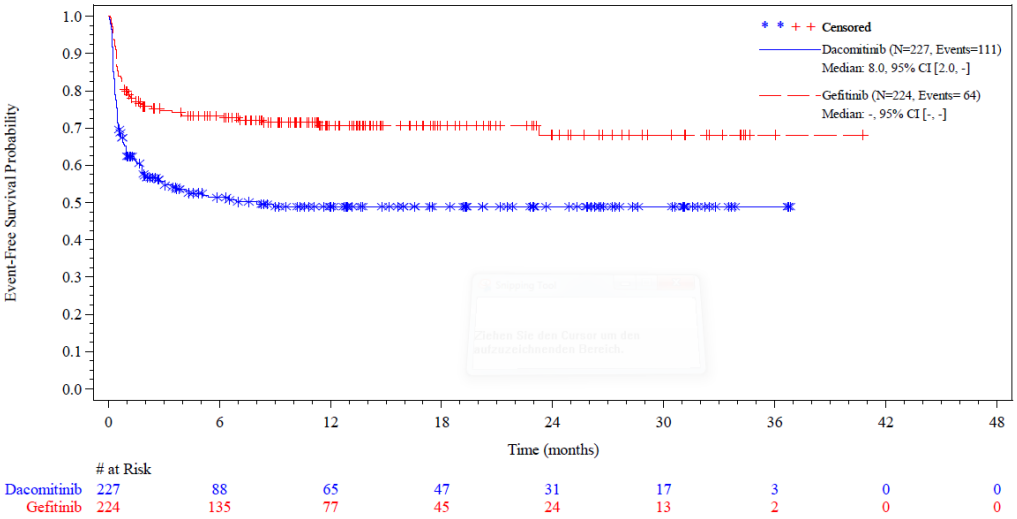


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Rückenschmerzen (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



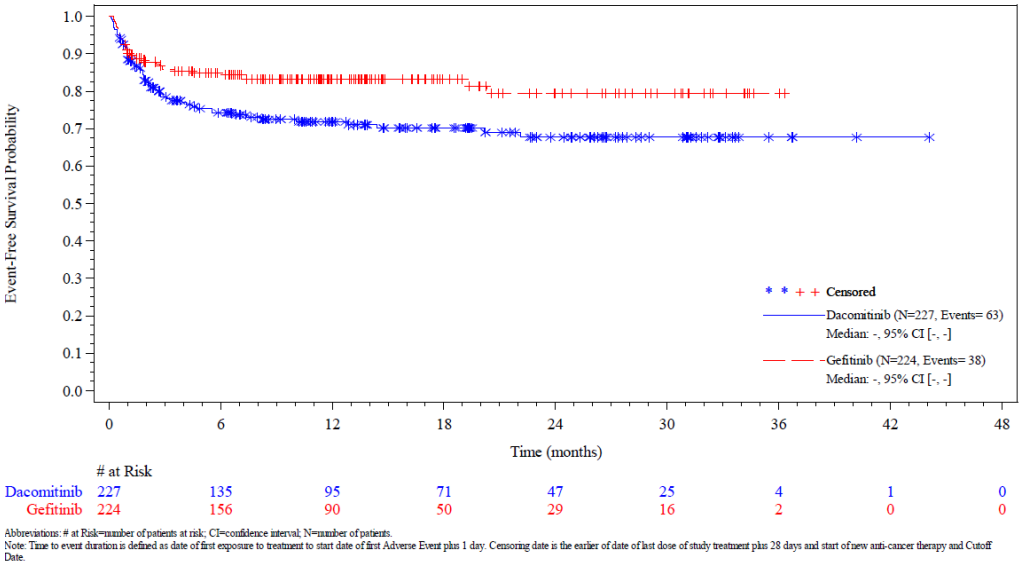
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alopezie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



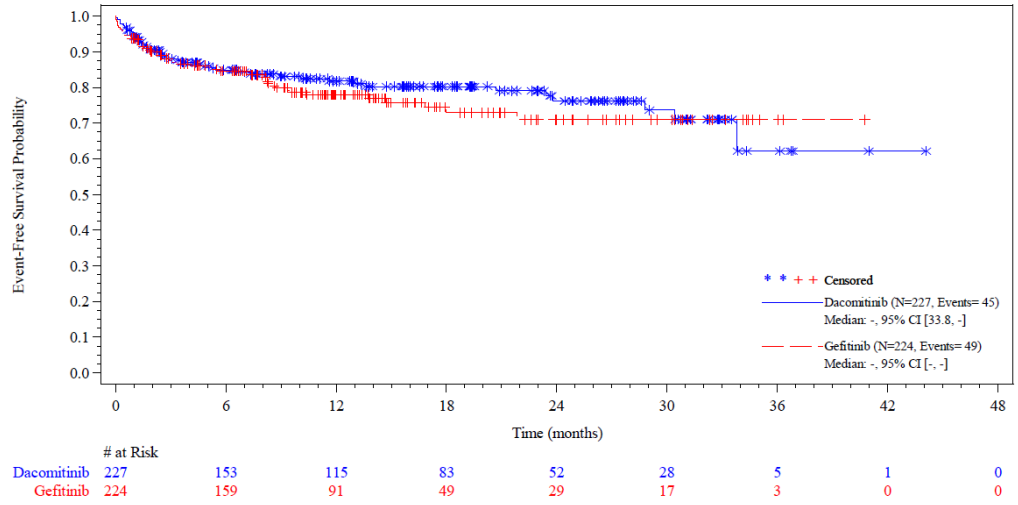
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Dermatitis akneiformis (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



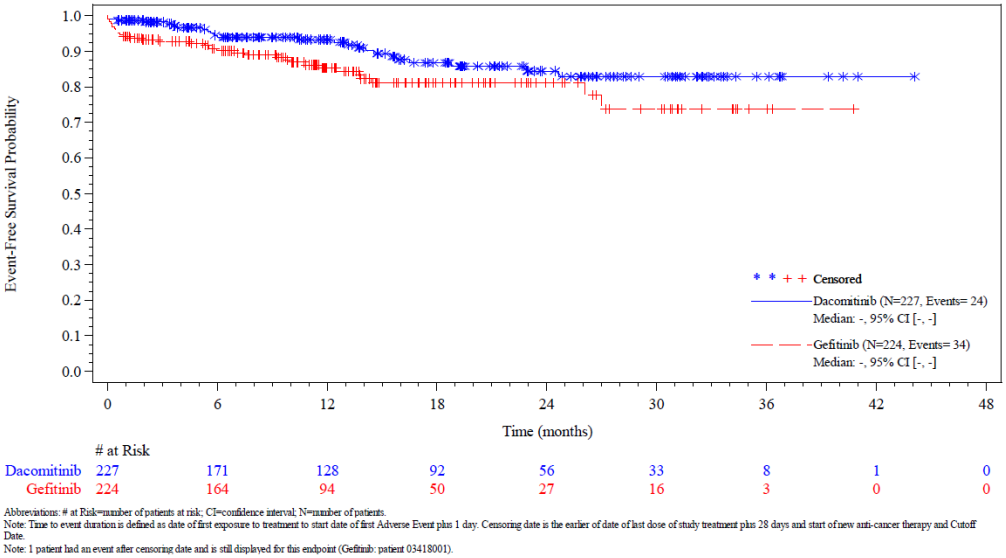
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – trockene Haut (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03418001).

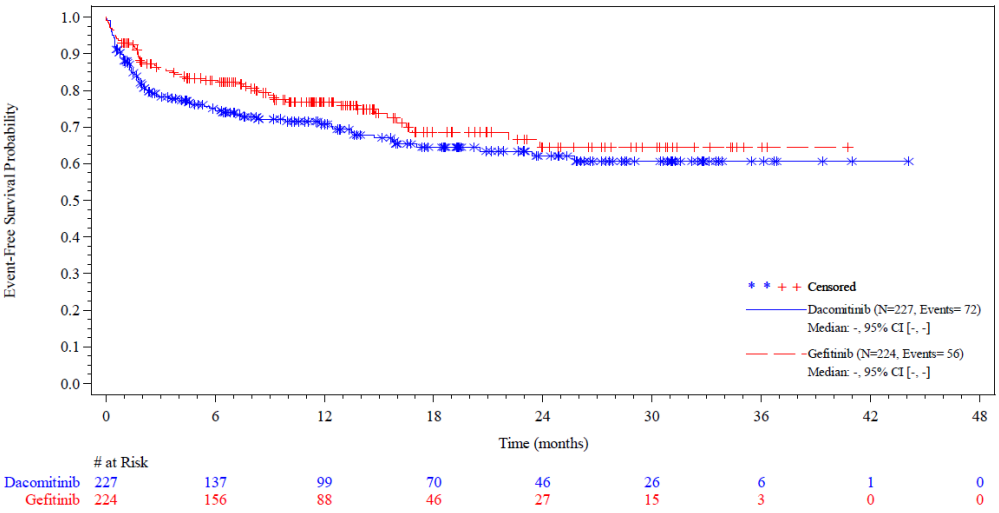
Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Übelkeit (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



# at Risk									
Dacomitinib	227	171	128	92	56	33	8	1	0
Gefitinib	224	164	94	50	27	16	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03418001).

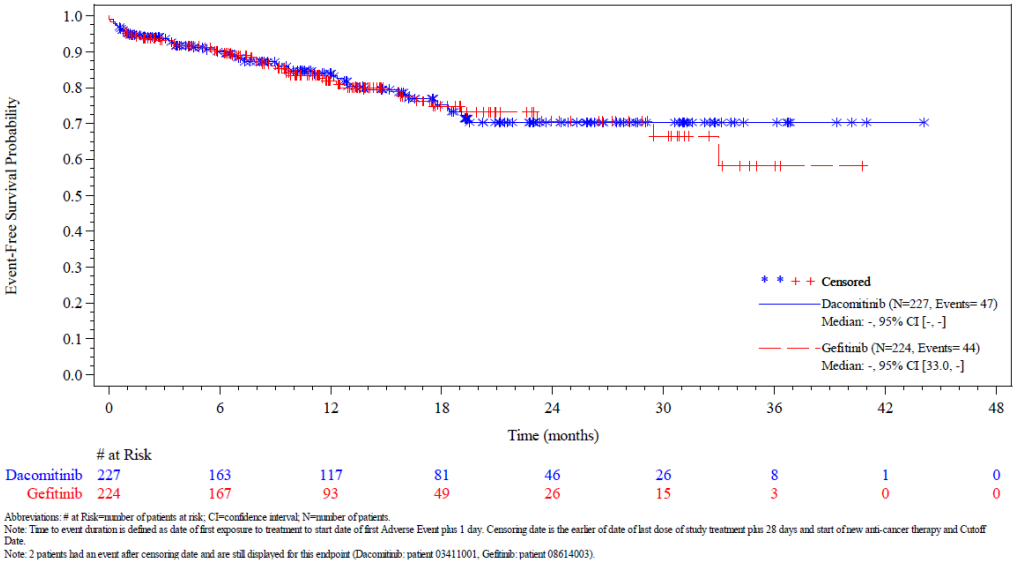
Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Brustkorbschmerz (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



# at Risk									
Dacomitinib	227	137	99	70	46	26	6	1	0
Gefitinib	224	156	88	46	27	15	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

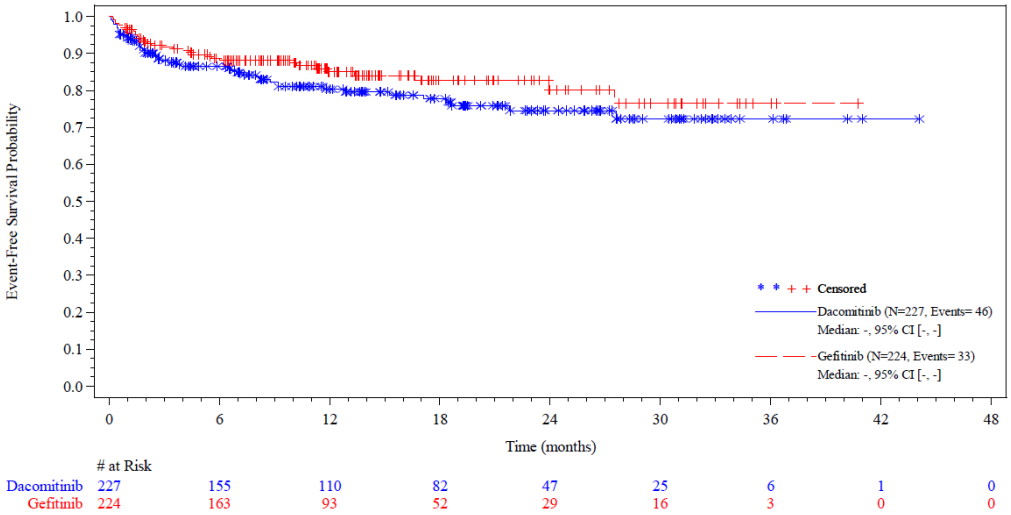
Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – verminderter Appetit (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



# at Risk								
Dacomitinib	227	163	117	81	46	26	8	1	0
Gefitinib	224	167	93	49	26	15	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 03411001, Gefitinib: patient 08614003).

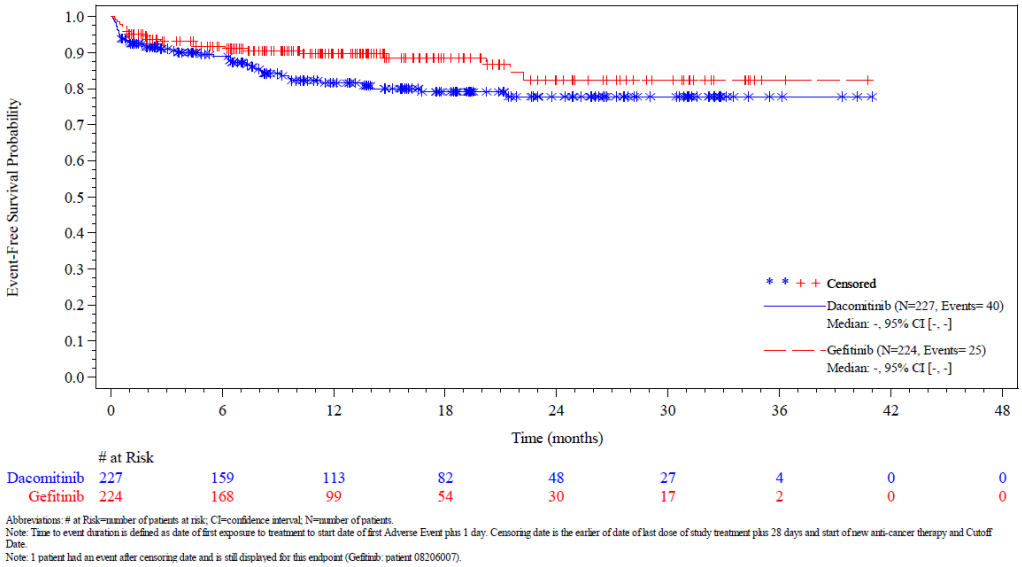
Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Husten (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



# at Risk								
Dacomitinib	227	155	110	82	47	25	6	1	0
Gefitinib	224	163	93	52	29	16	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Pruritus (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



# at Risk								
Dacomitinib	227	159	113	82	48	27	4	0	0
Gefitinib	224	168	99	54	30	17	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08206007).

Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Ausschlag (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)

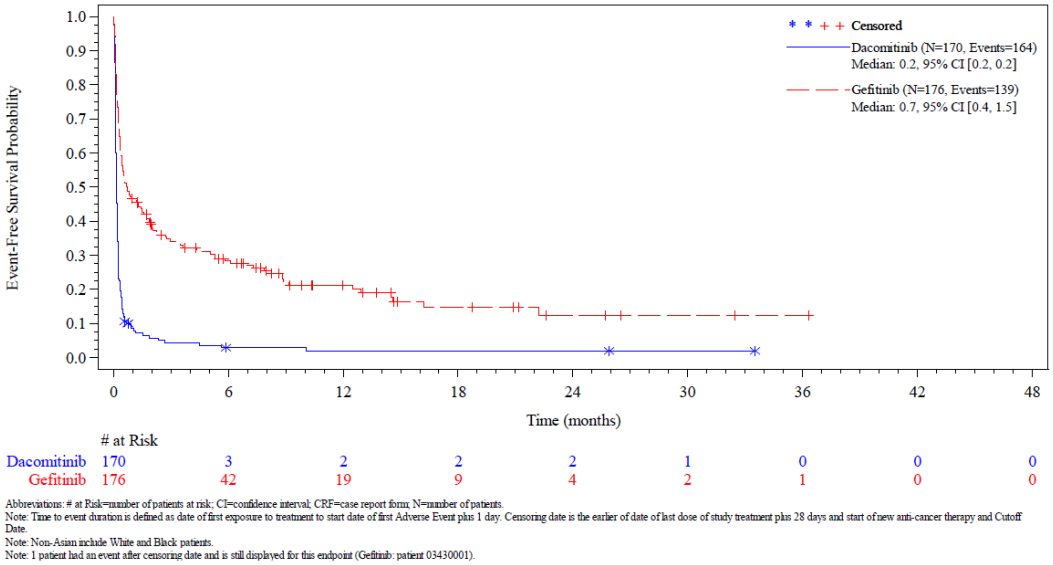


Abbildung 186: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)

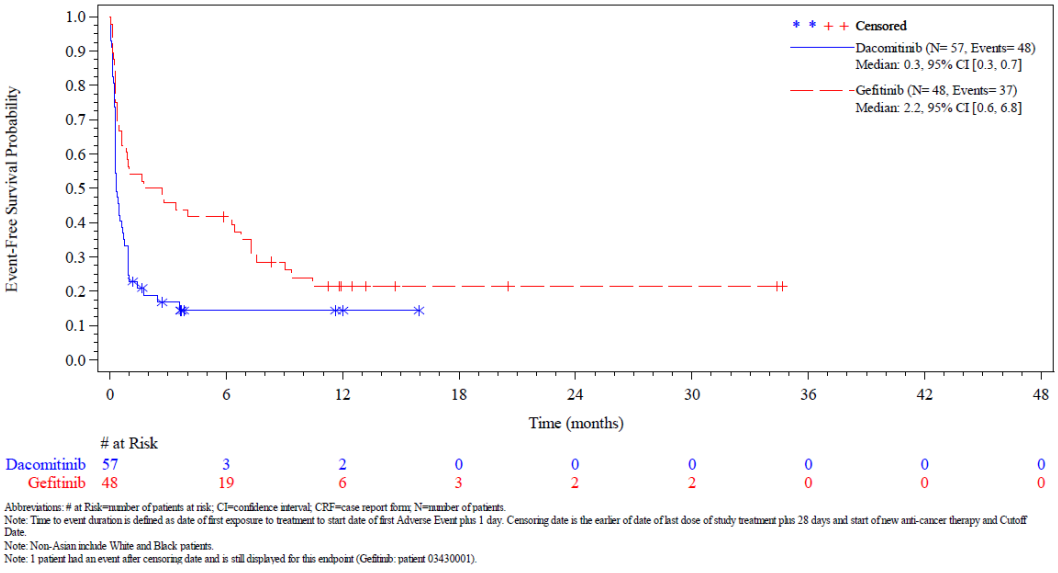
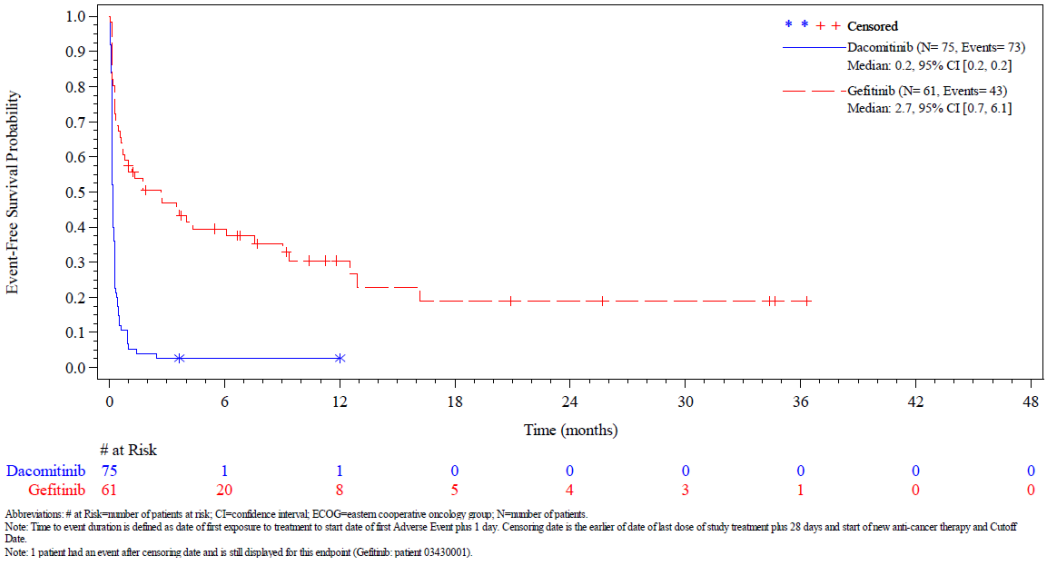
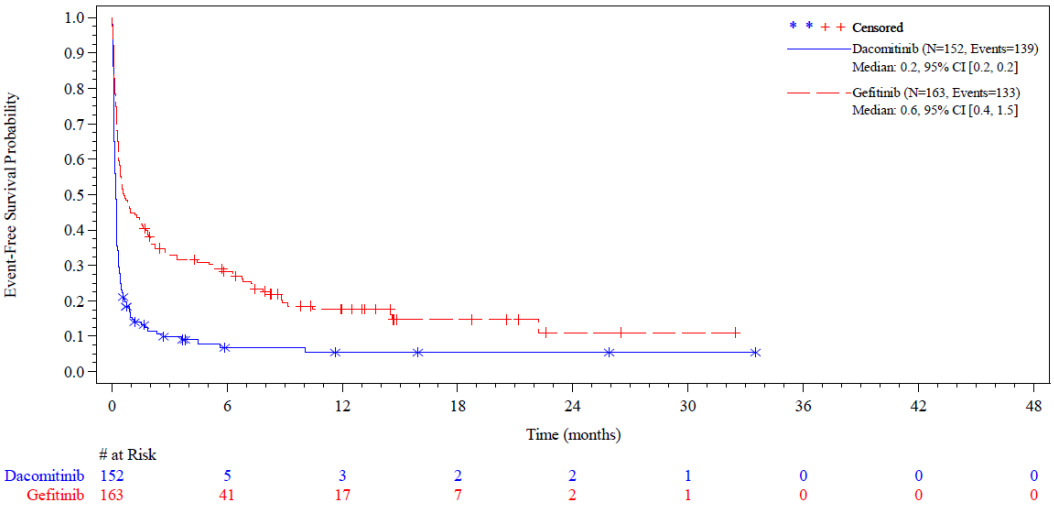


Abbildung 187: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



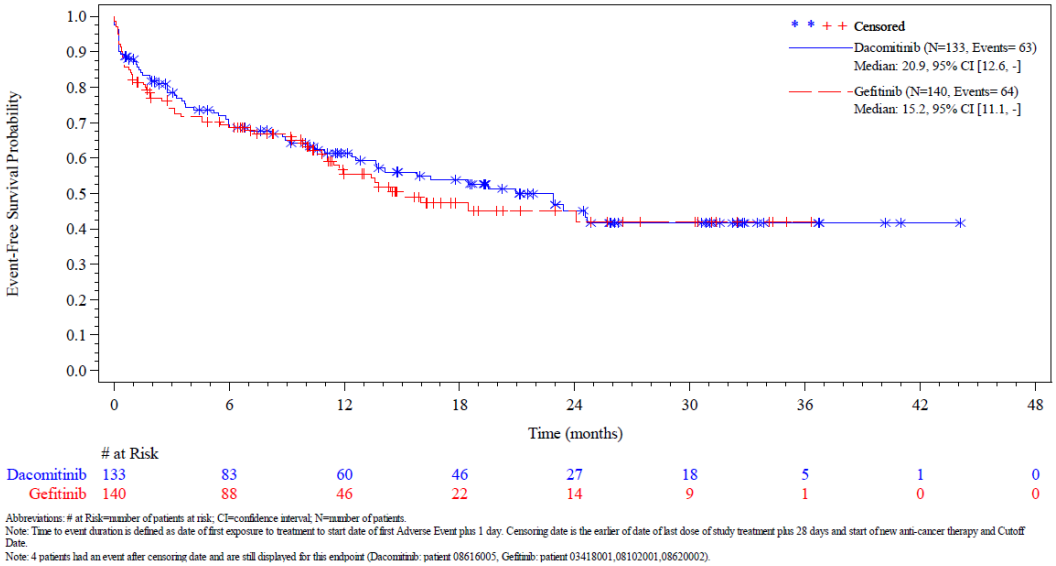
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; ECOG=eastern cooperative oncology group; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03430001).

Abbildung 188: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „ECOG PS (ECOG PS 0)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



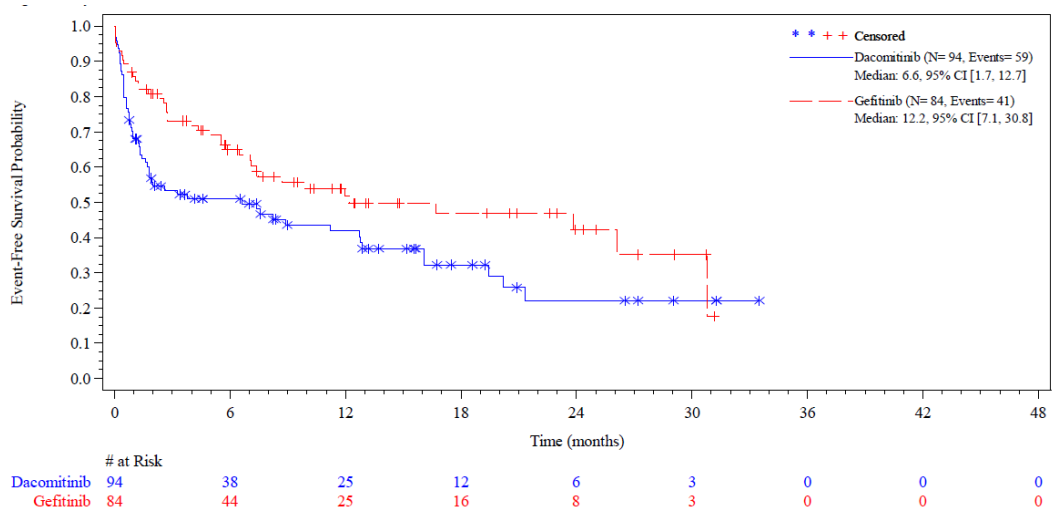
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; ECOG=eastern cooperative oncology group; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 03430001).

Abbildung 189: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „ECOG PS (ECOG PS 1)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



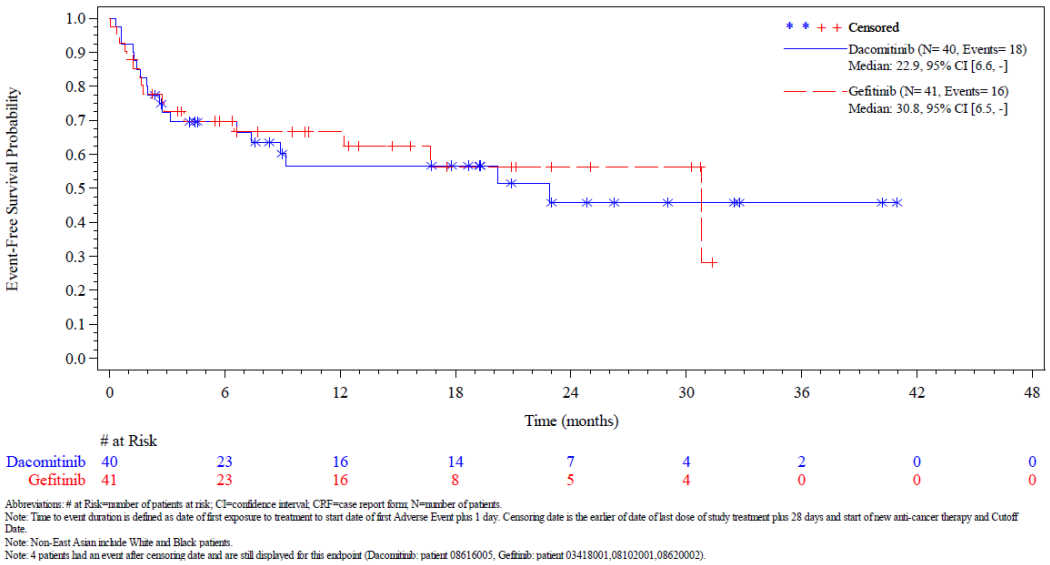
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

Abbildung 190: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



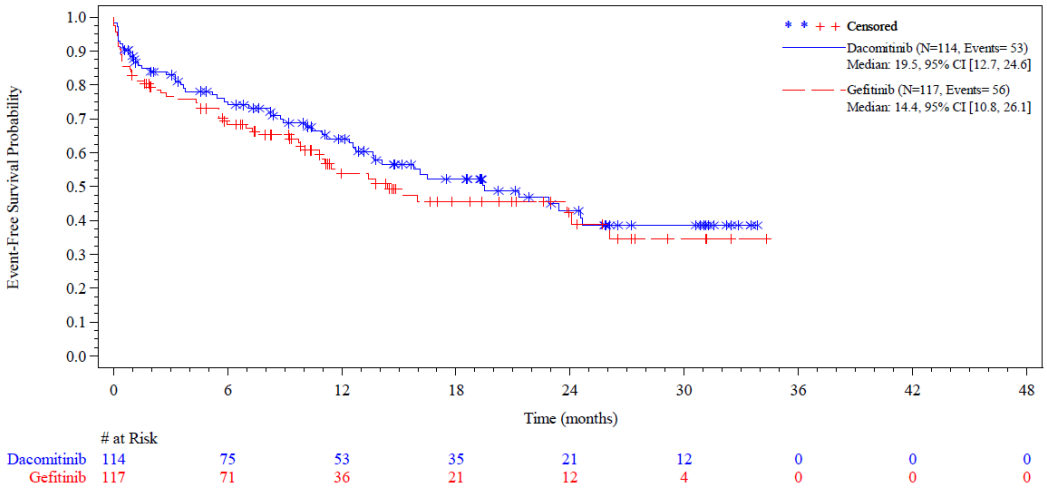
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

Abbildung 191: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



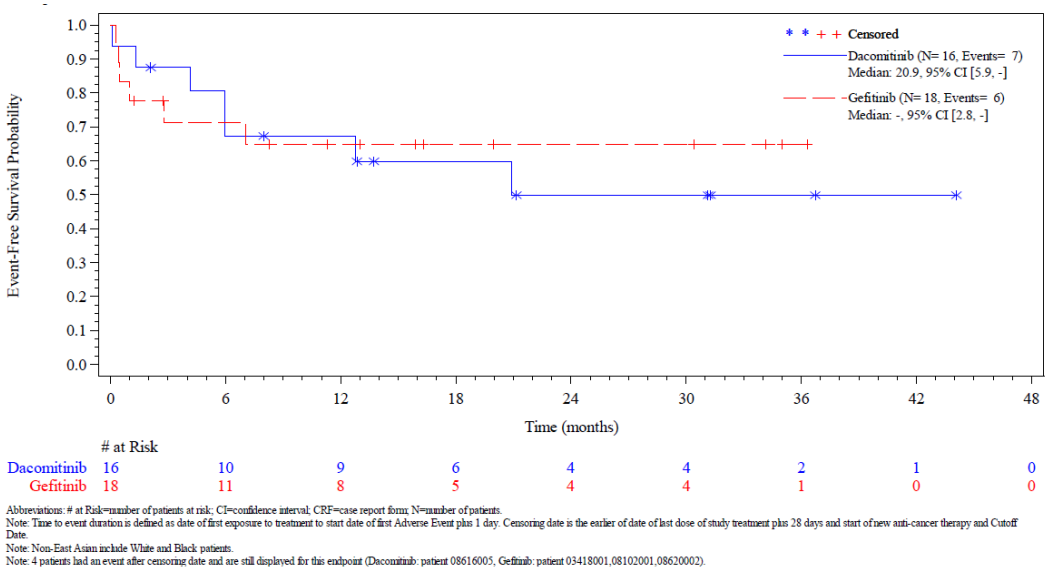
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-East Asian include White and Black patients.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

Abbildung 192: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Japanisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



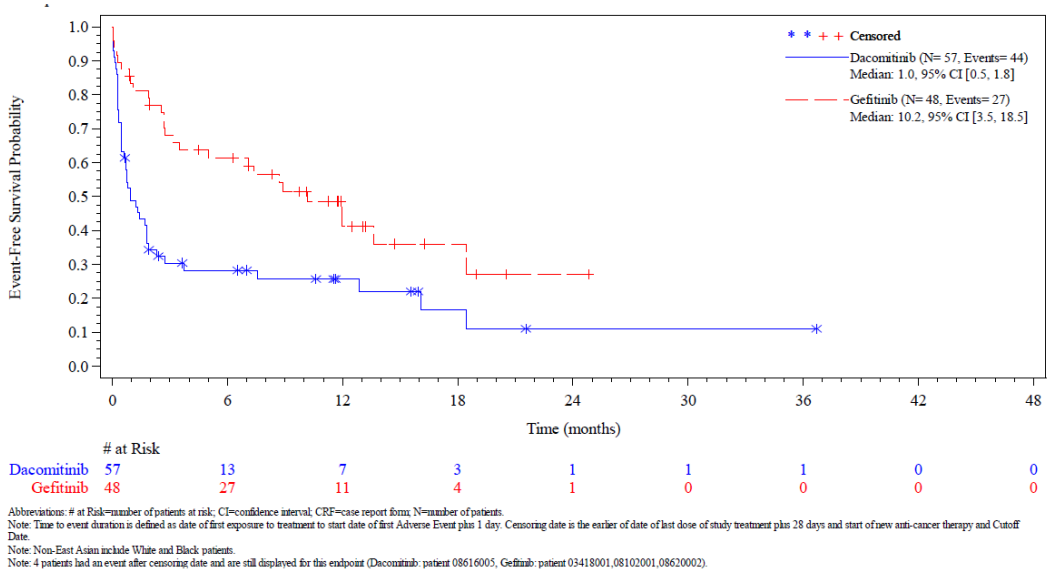
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-East Asian include White and Black patients.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

Abbildung 193: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Festlandchinesisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



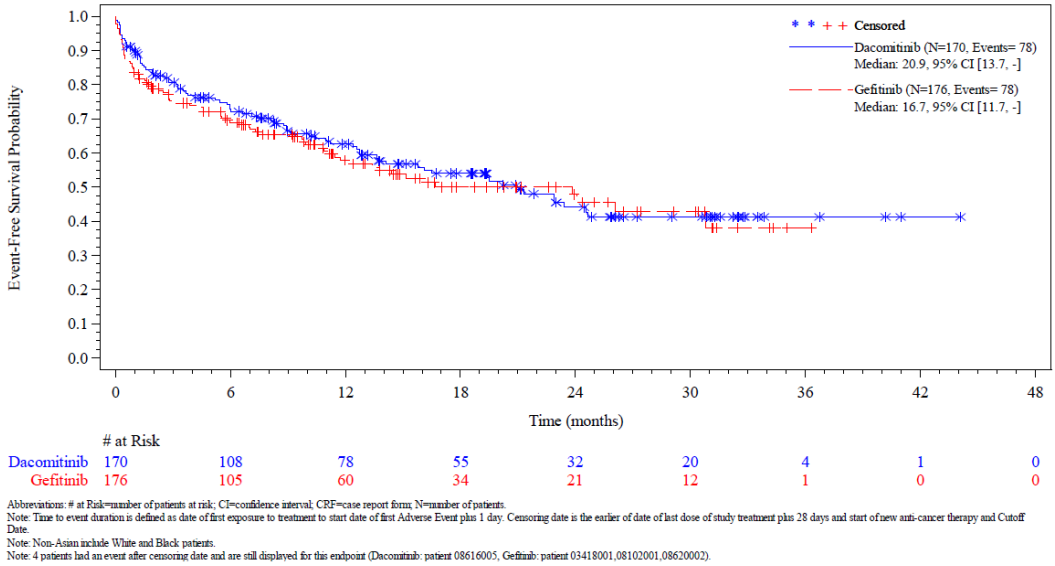
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-East Asian include White and Black patients.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

Abbildung 194: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Sonstig ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



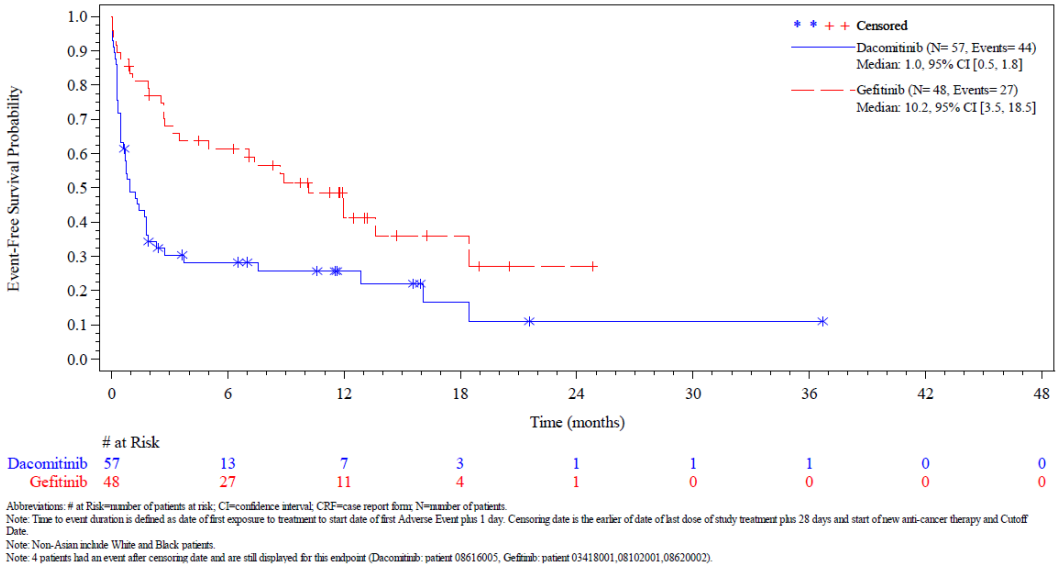
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-East Asian include White and Black patients.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

Abbildung 195: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Nicht-ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



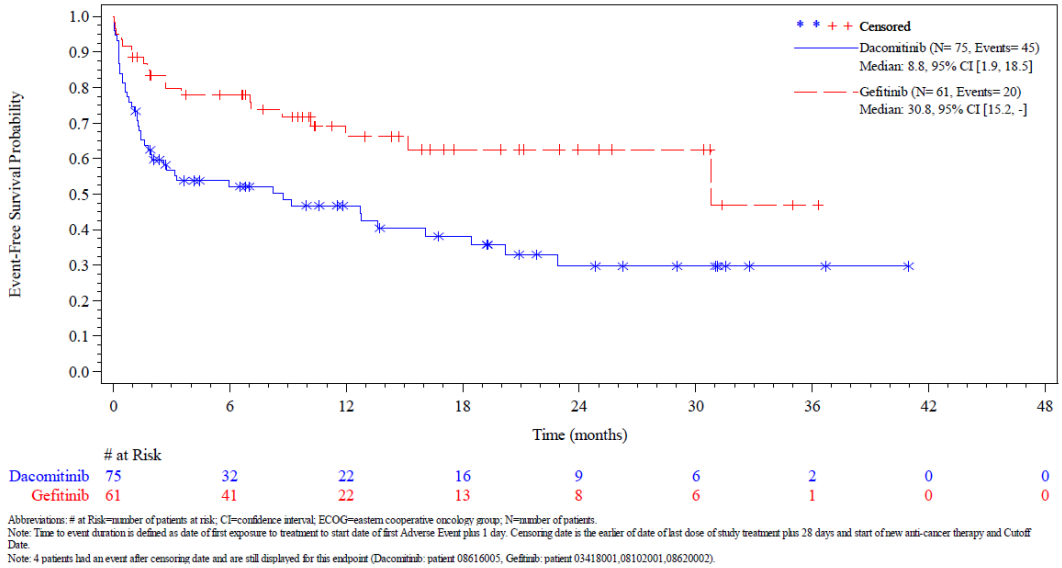
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-Asian include White and Black patients.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

Abbildung 196: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



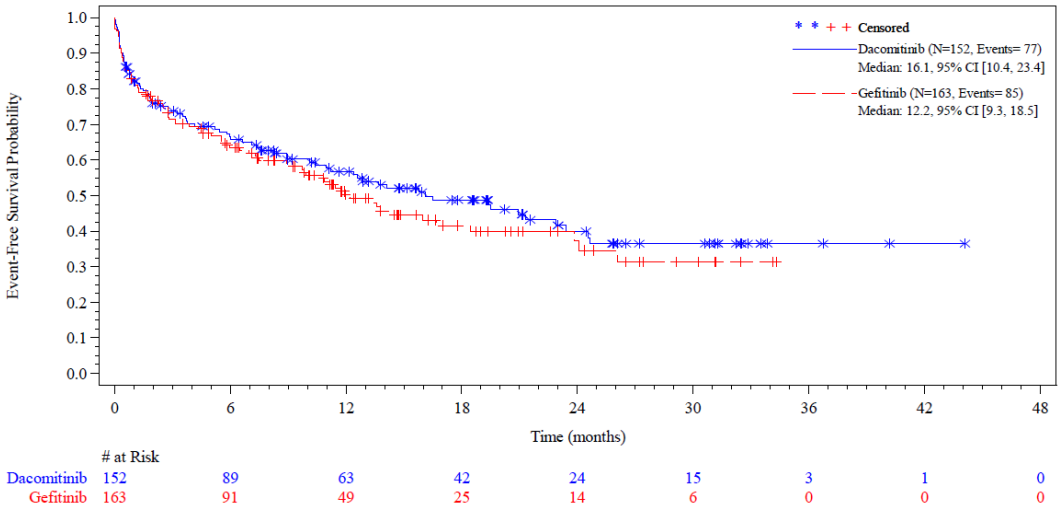
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-Asian include White and Black patients.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

Abbildung 197: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



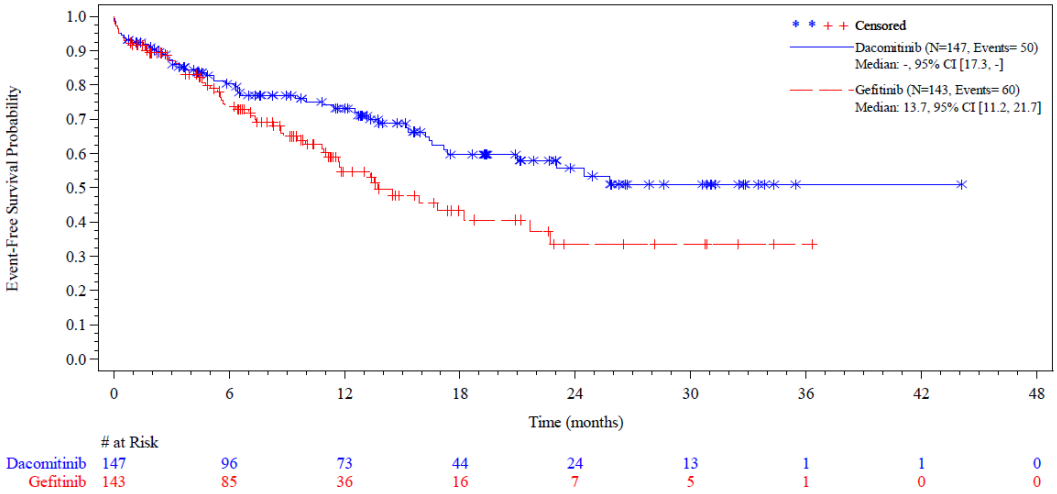
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; ECOG=eastern cooperative oncology group; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

Abbildung 198: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „ECOG PS (ECOG PS 0)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



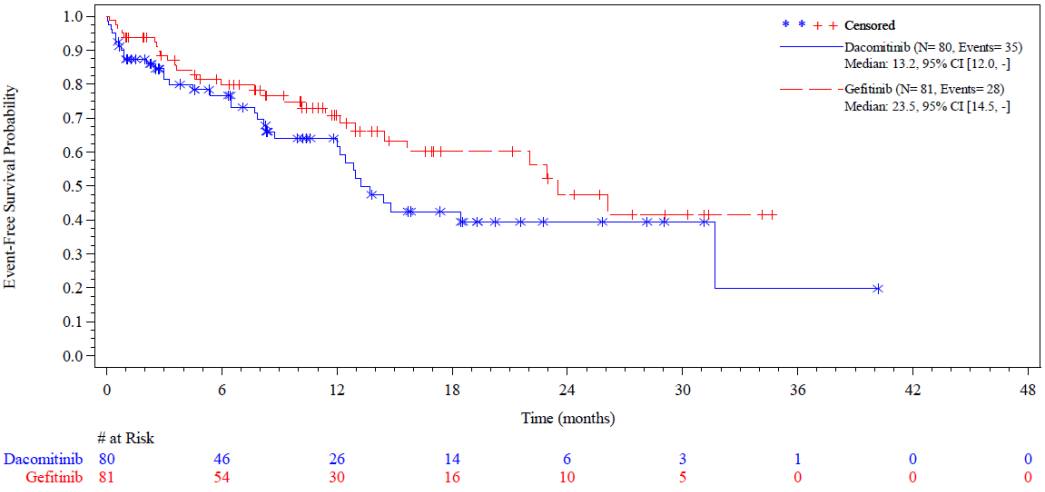
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; ECOG=eastern cooperative oncology group; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03418001,08102001,08620002).

Abbildung 199: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „ECOG PS (ECOG PS 1)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (70)



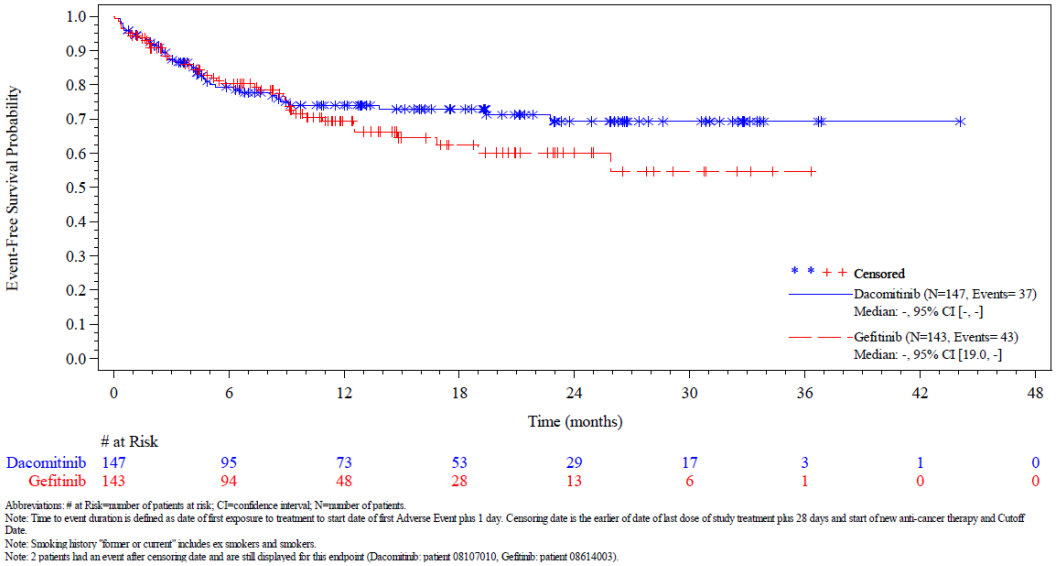
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 03418006,08619003).

Abbildung 200: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



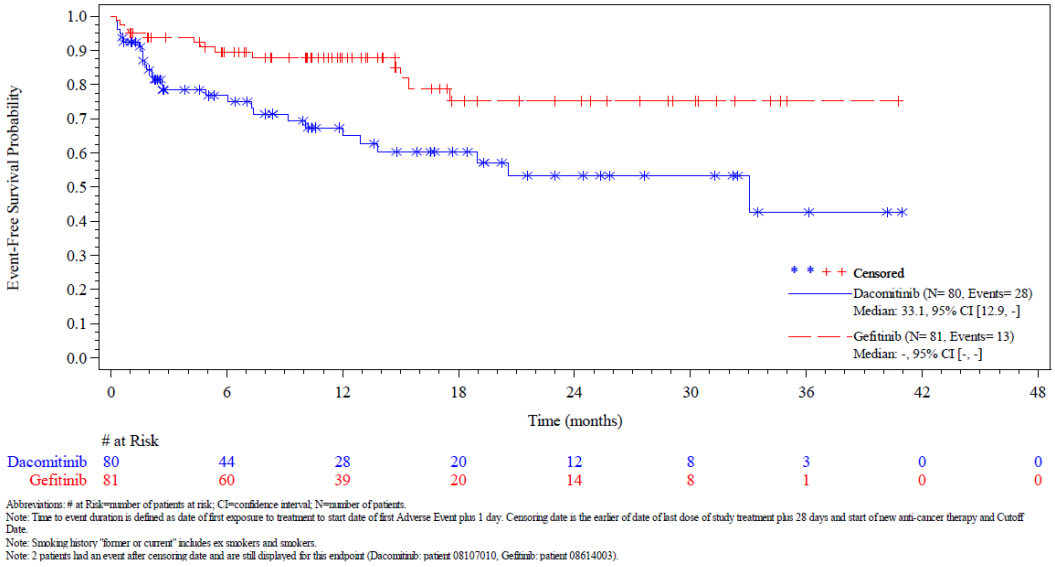
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 03418006,08619003).

Abbildung 201: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



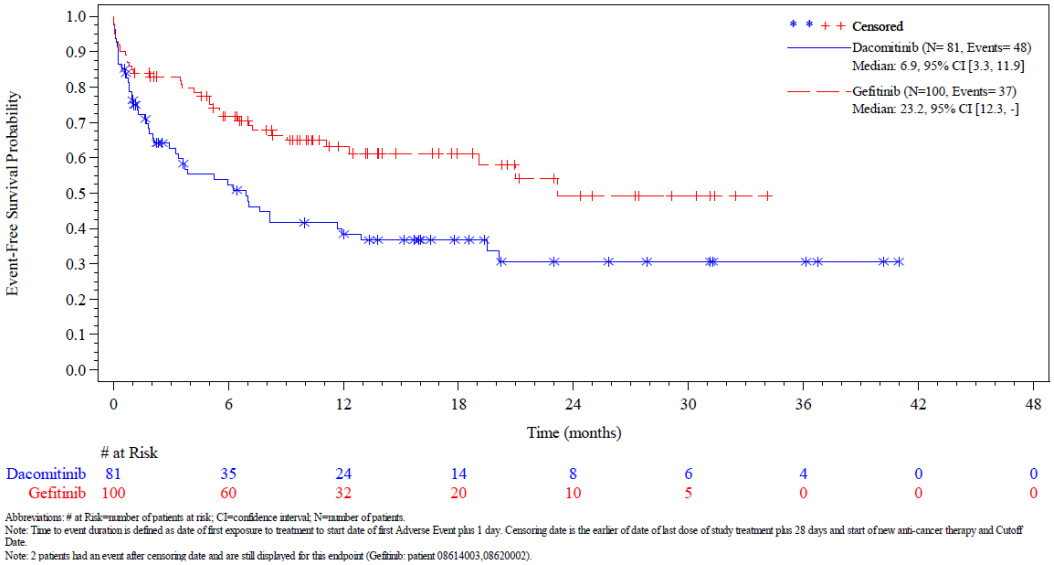
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08107010, Gefitinib: patient 08614003).

Abbildung 202: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



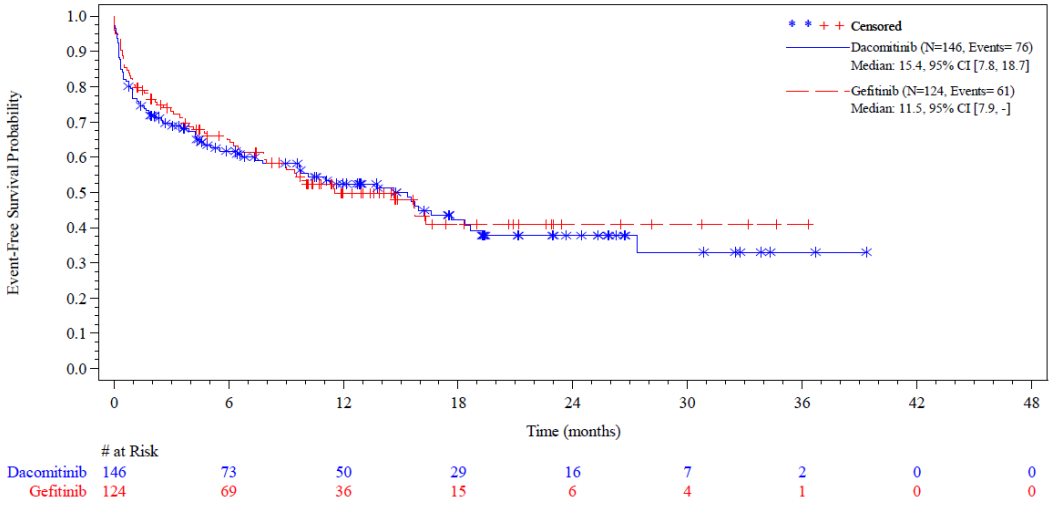
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08107010, Gefitinib: patient 08614003).

Abbildung 203: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



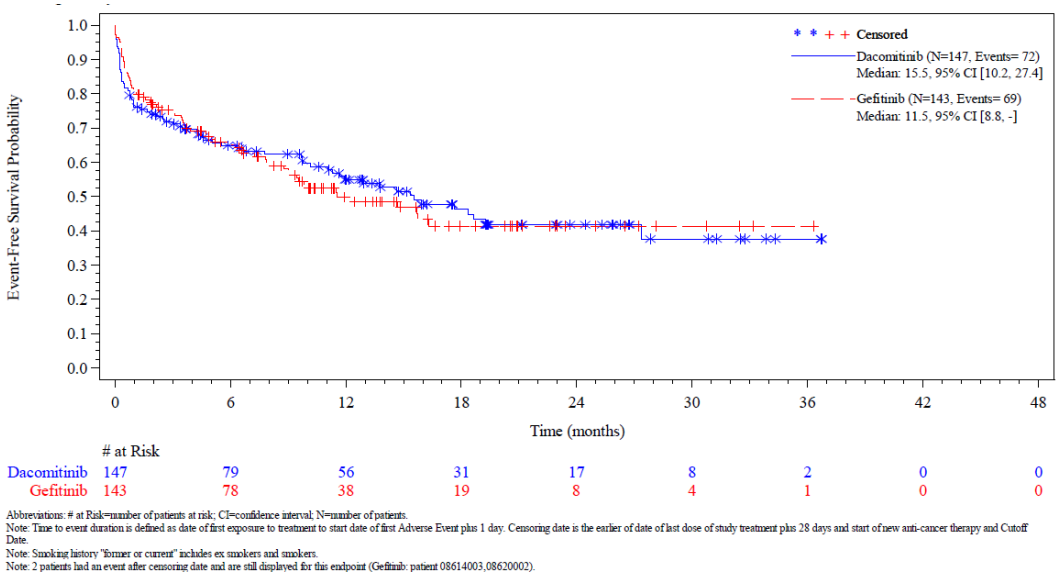
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08614003,08620002).

Abbildung 204: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



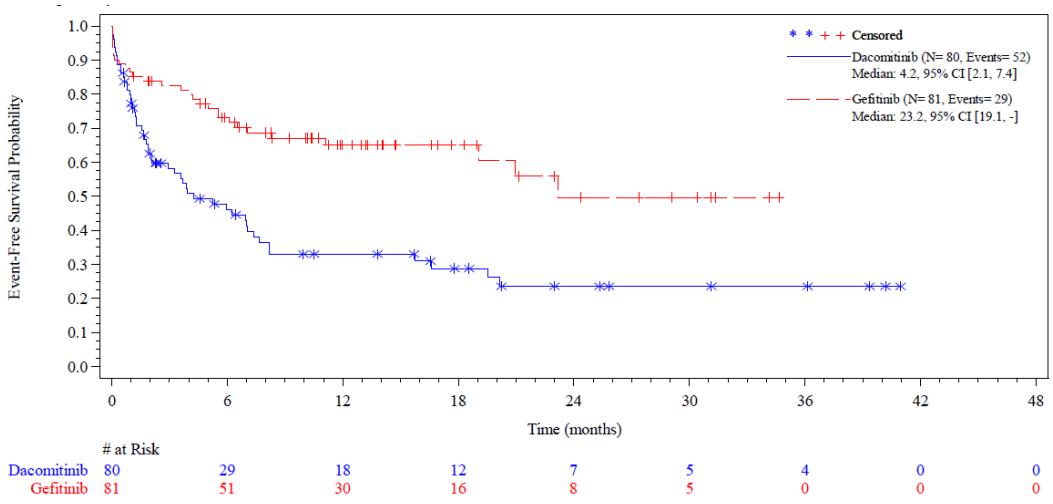
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08614003,08620002).

Abbildung 205: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



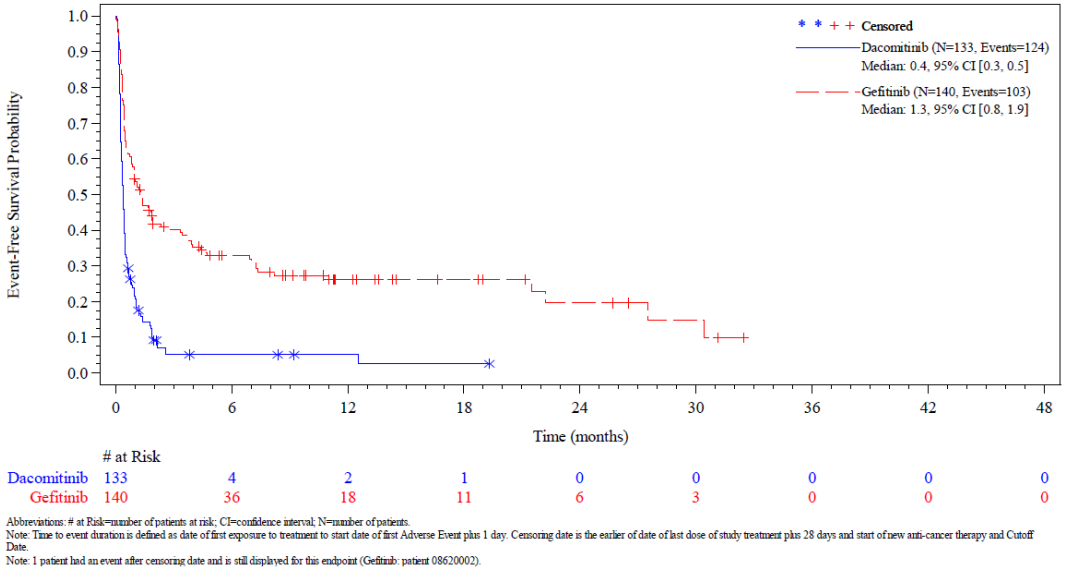
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08614003,08620002).

Abbildung 206: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



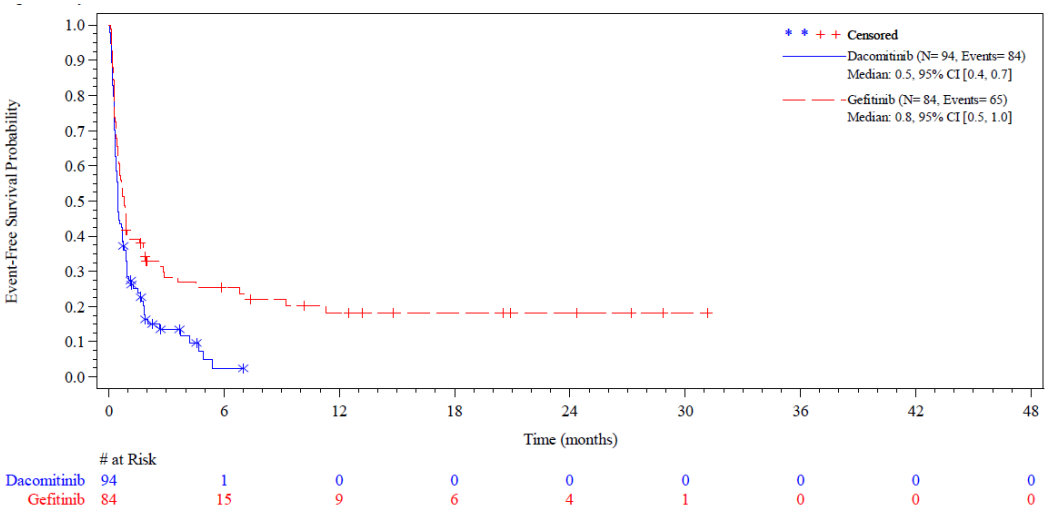
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08614003,08620002).

Abbildung 207: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



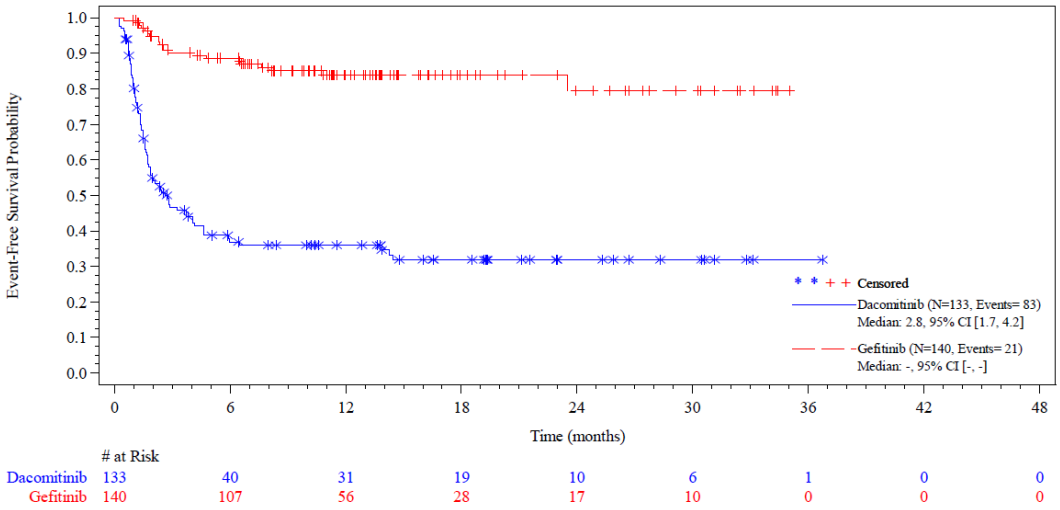
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 208: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

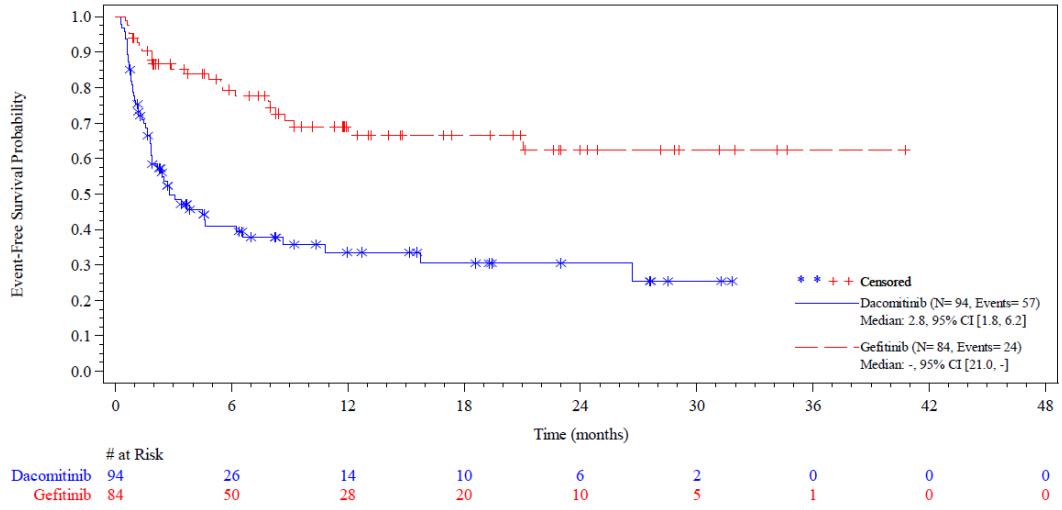
Abbildung 209: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



# at Risk									
Dacomitinib	133	40	31	19	10	6	1	0	0
Gefitinib	140	107	56	28	17	10	0	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

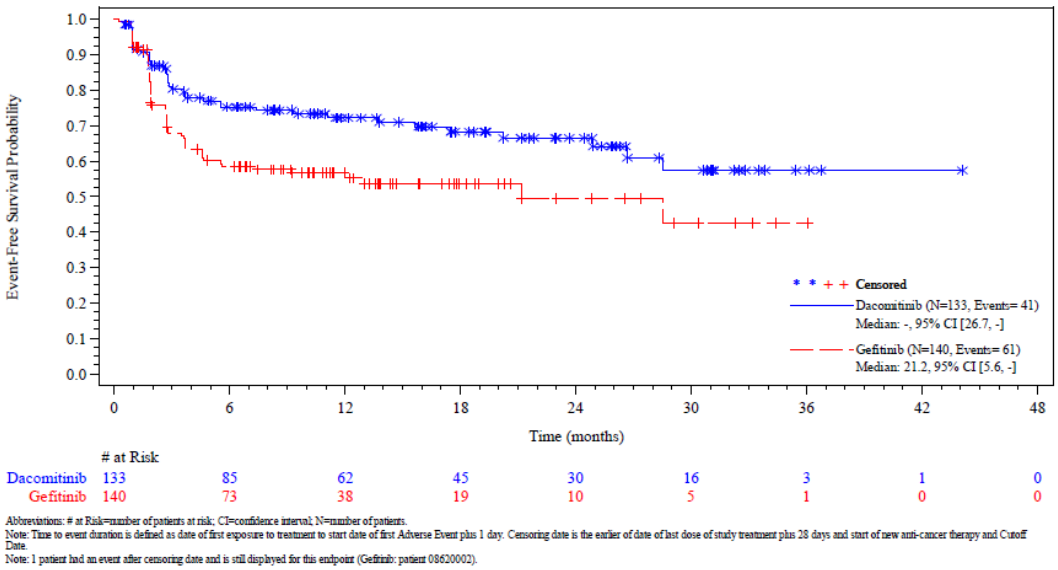
Abbildung 210: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Paronychie (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



# at Risk									
Dacomitinib	94	26	14	10	6	2	0	0	0
Gefitinib	84	50	28	20	10	5	1	0	0

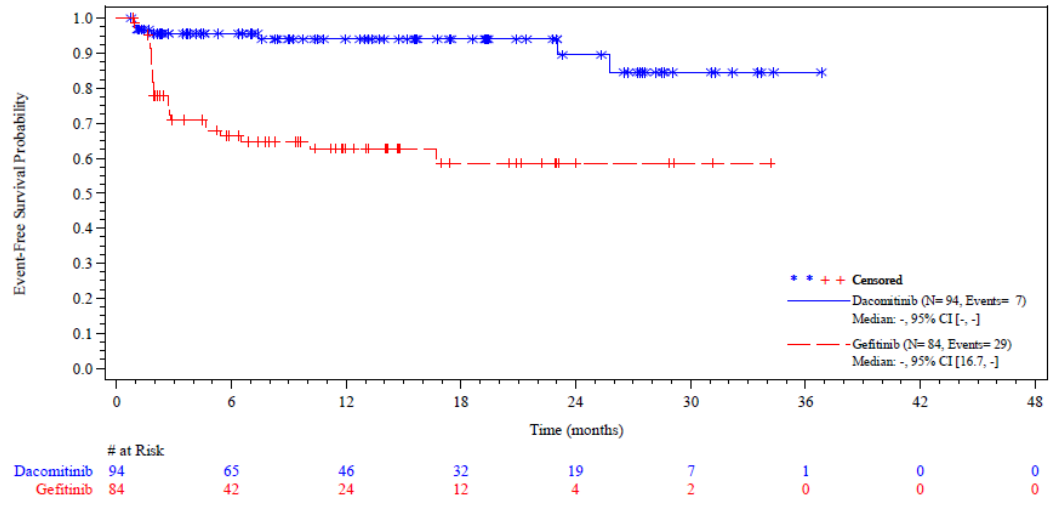
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 211: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Paronychie (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 212: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 213: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (71)

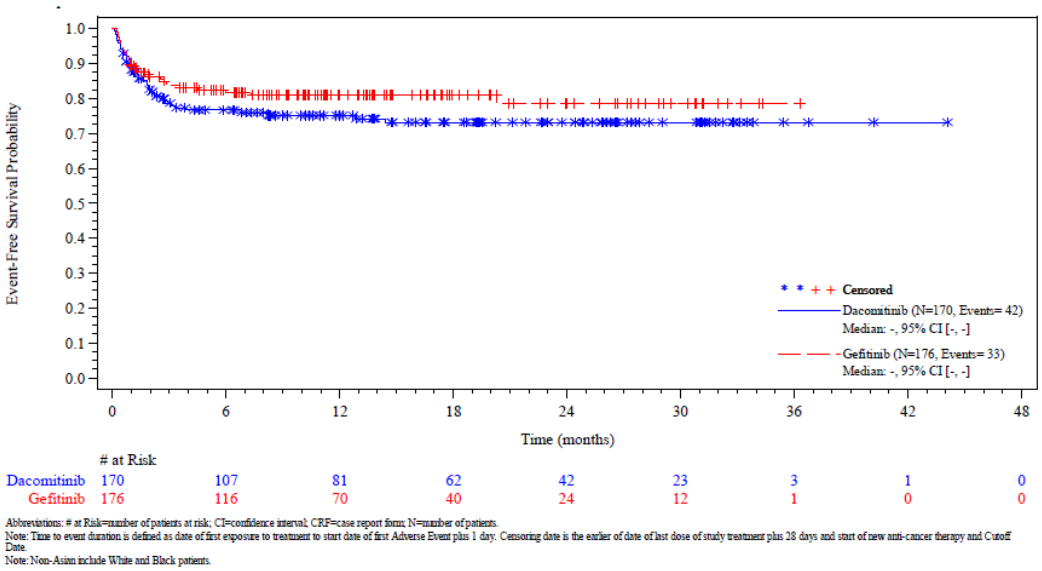


Abbildung 214: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Trockene Haut (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)

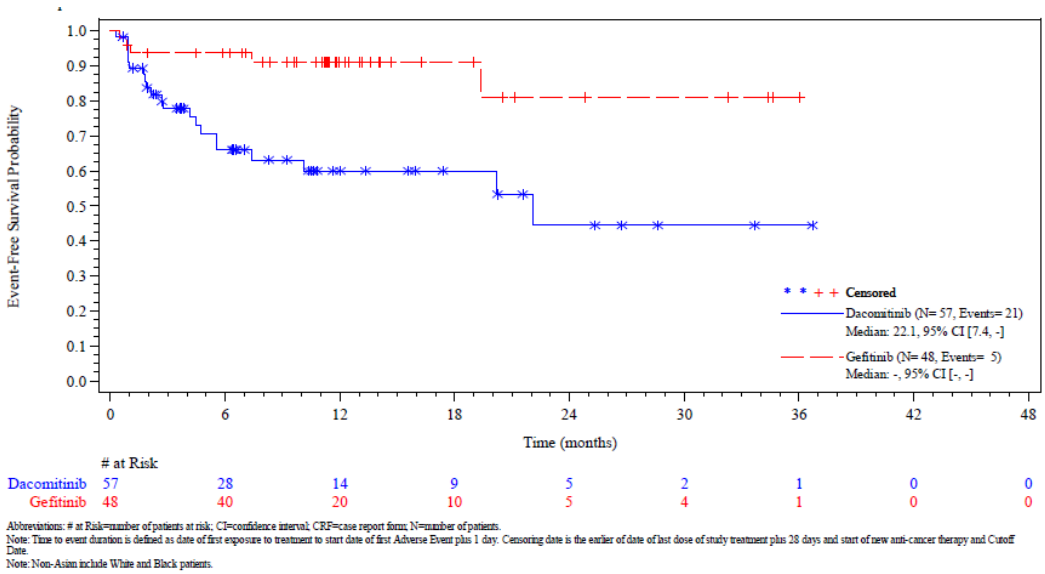
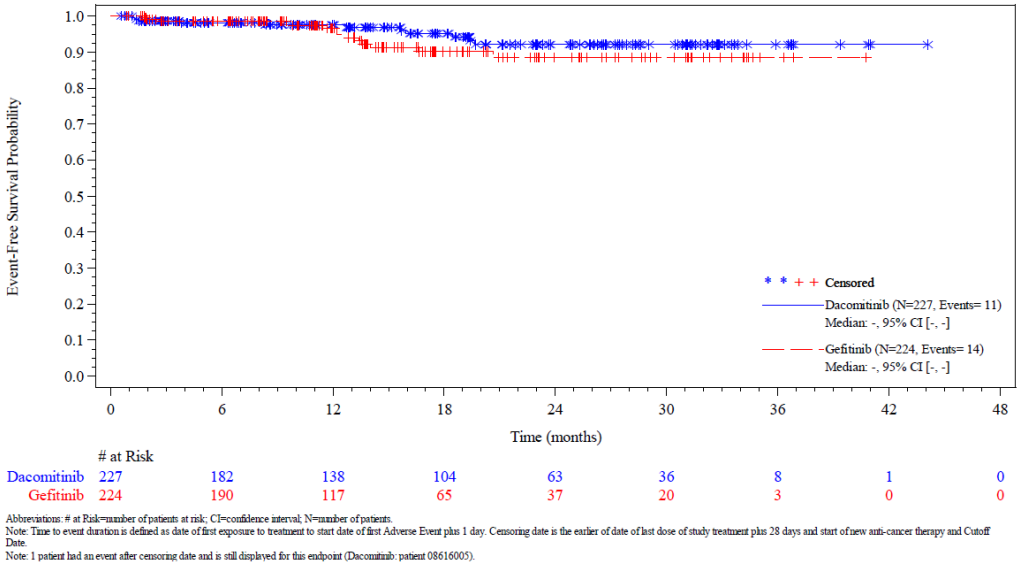


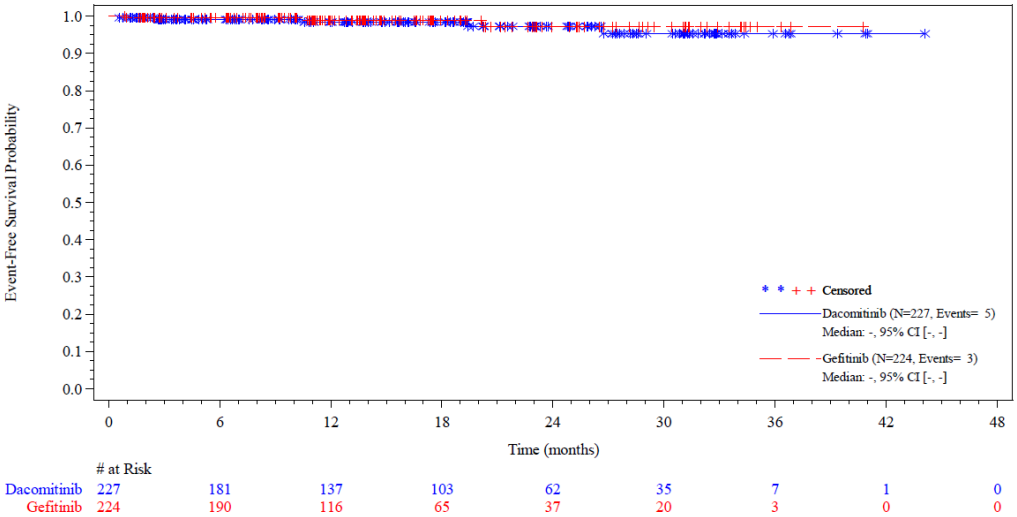
Abbildung 215: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 15 % – Trockene Haut (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)

G.14 Kaplan-Meier-Kurven der SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %



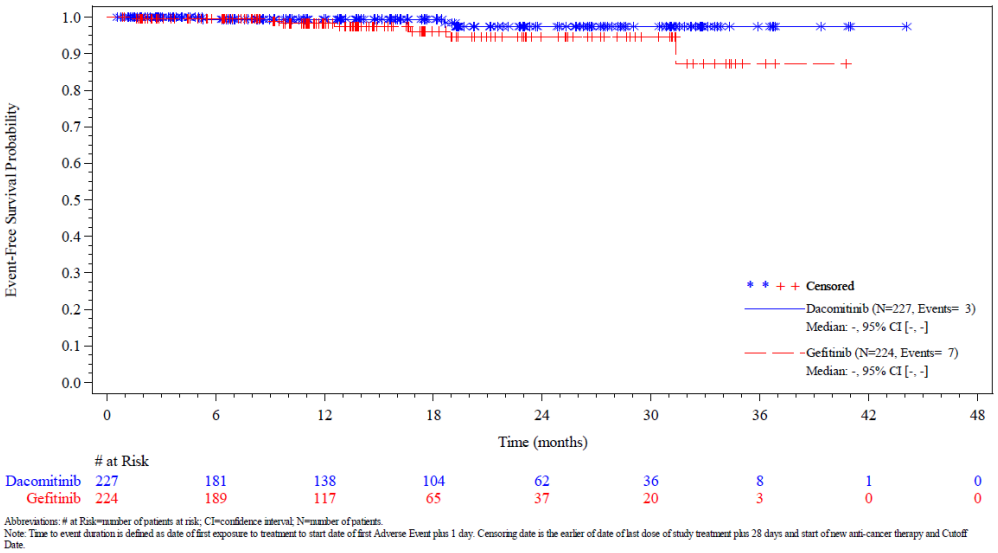
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 216: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



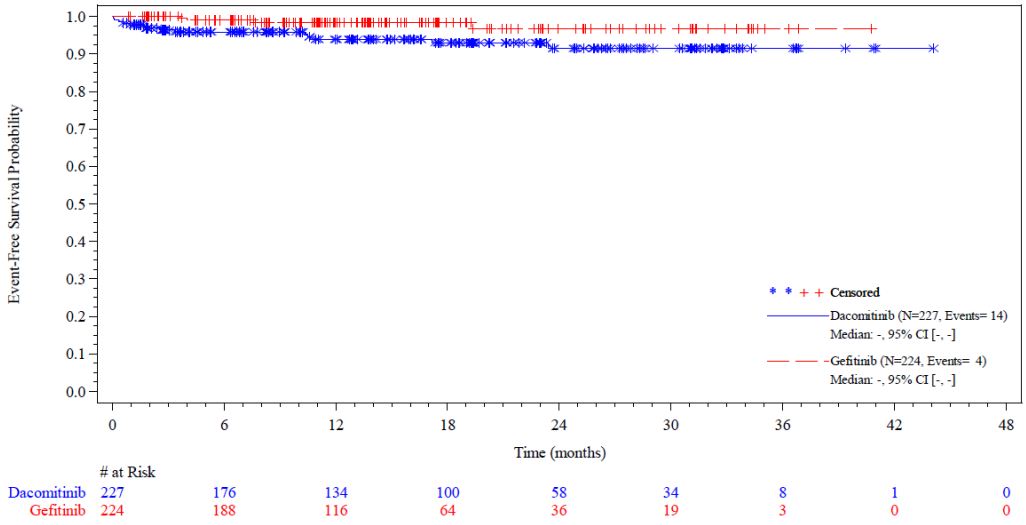
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 217: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



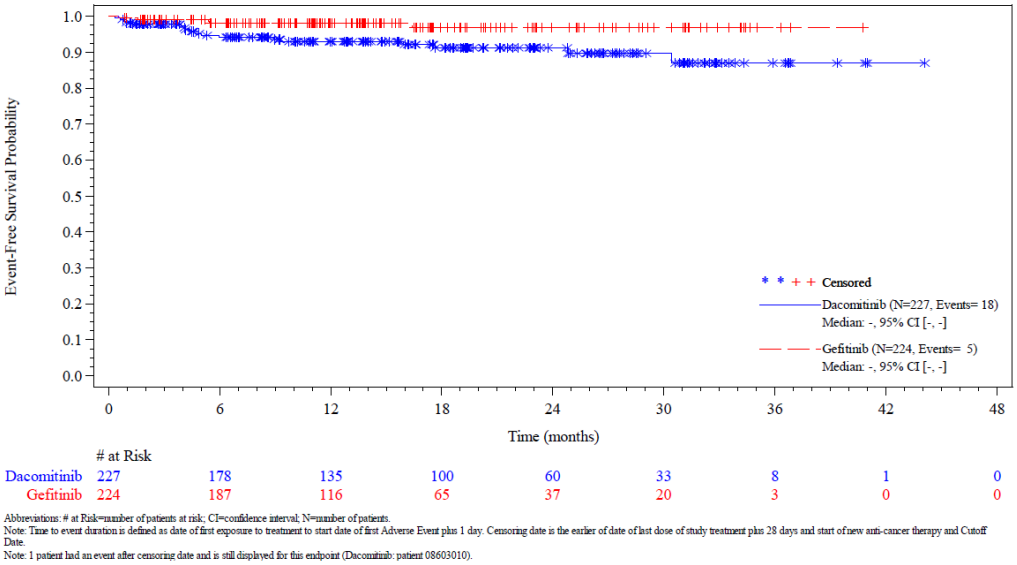
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 218: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

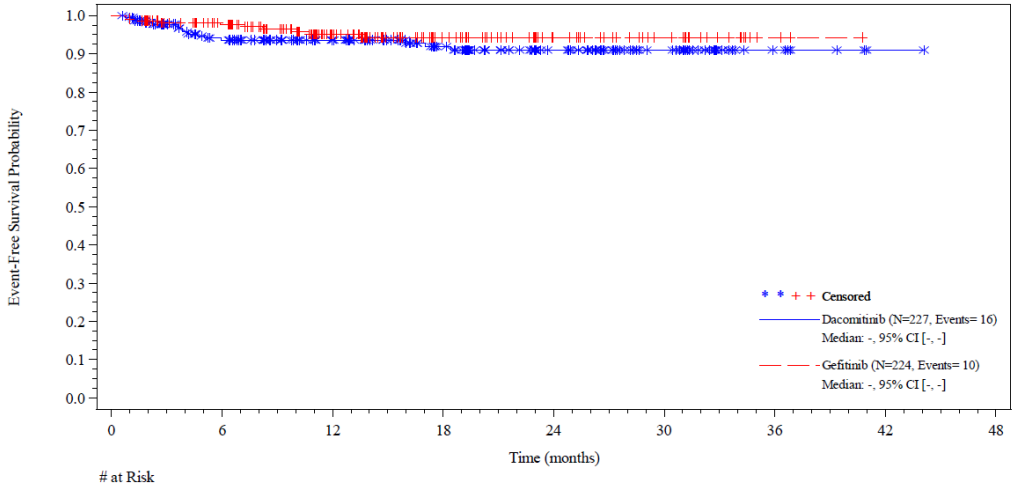
Abbildung 219: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk								
Dacomitinib	227	178	135	100	60	33	8	1	0
Gefitinib	224	187	116	65	37	20	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08603010).

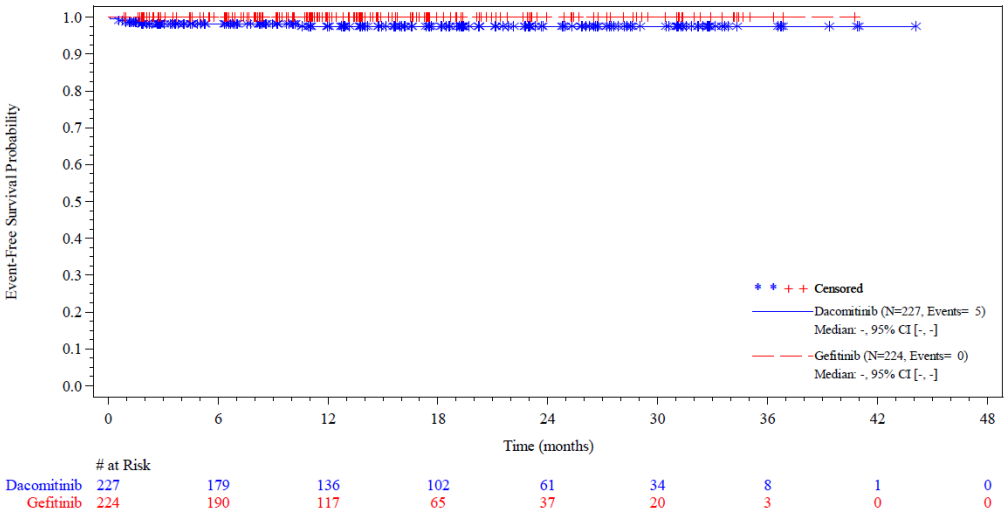
Abbildung 220: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk								
Dacomitinib	227	175	137	101	63	36	8	1	0
Gefitinib	224	188	116	64	37	20	3	0	0

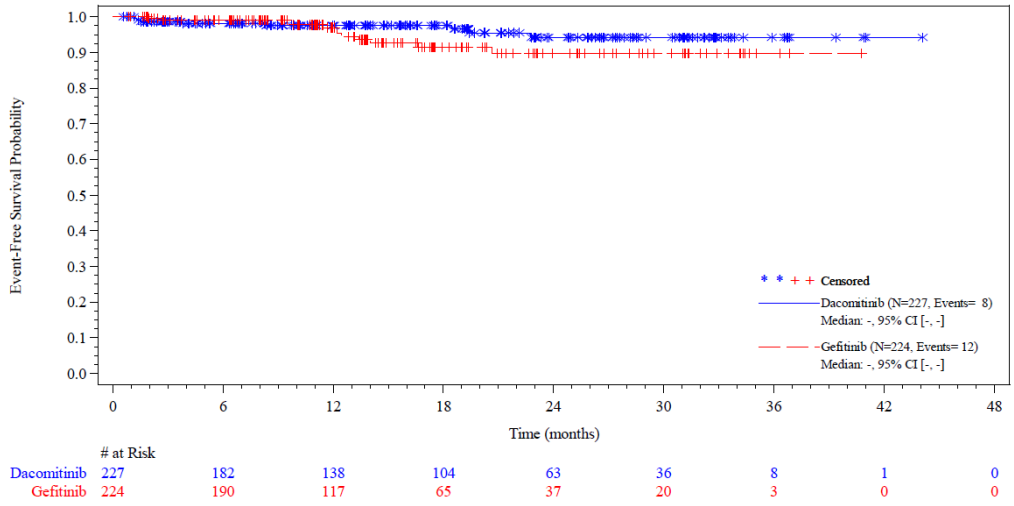
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the minimum from the date of last dose of study treatment plus 28 days and the Cutoff Date.

Abbildung 221: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (69)



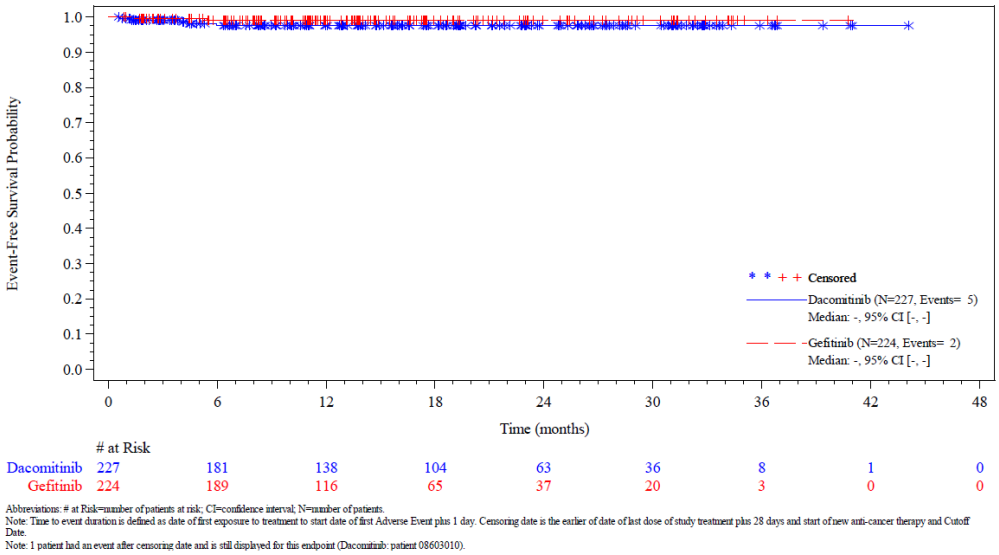
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 222: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Diarrhö (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



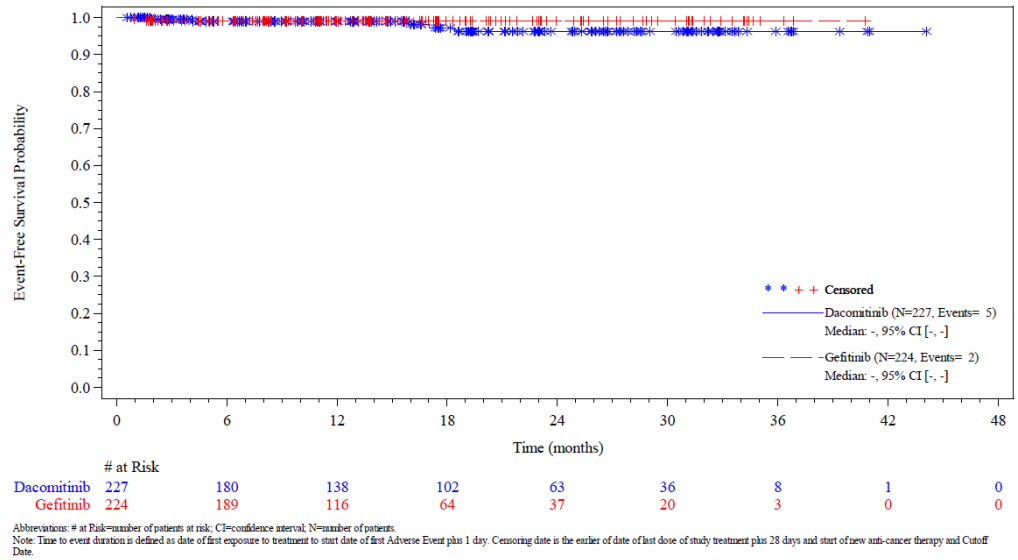
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 223: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Krankheitsprogression (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08603010).

Abbildung 224: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Pneumonie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 225: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Pleuraerguss (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)

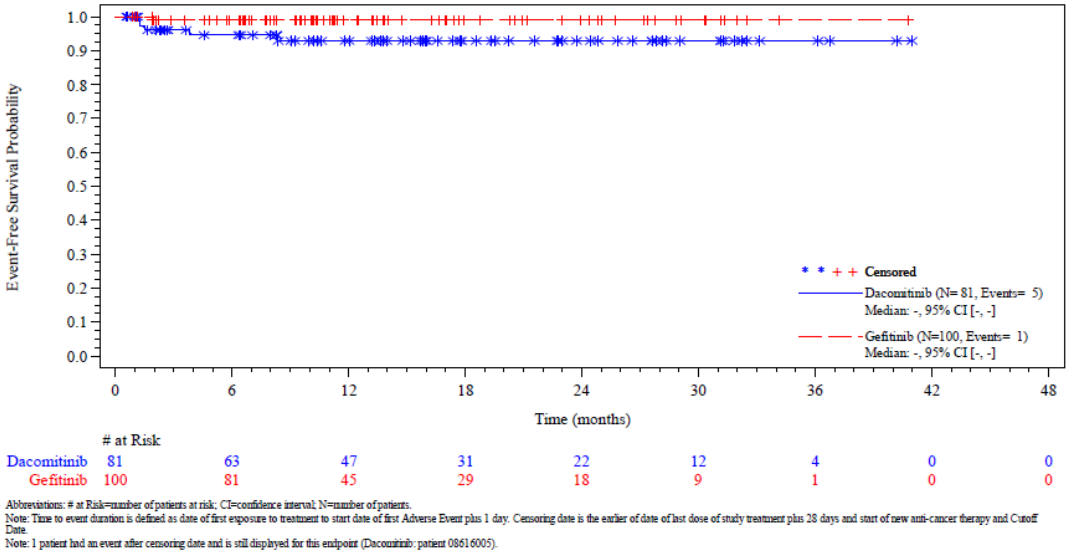


Abbildung 226: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)

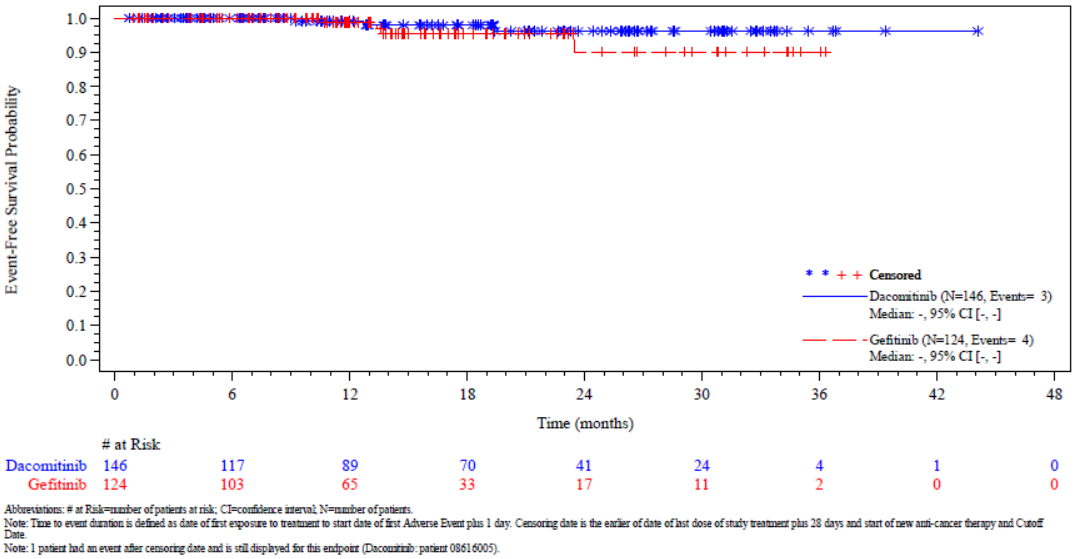
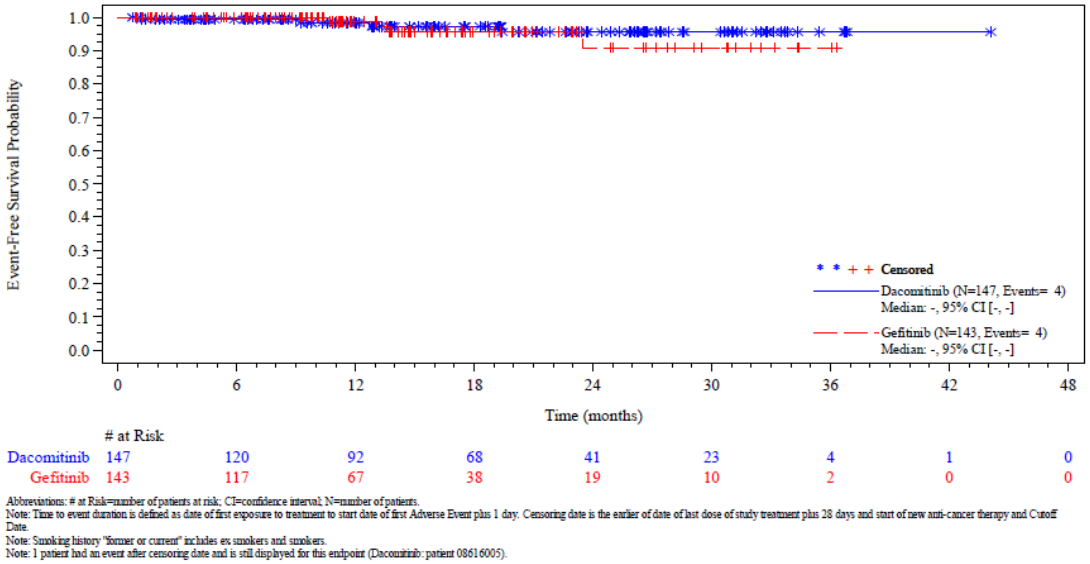
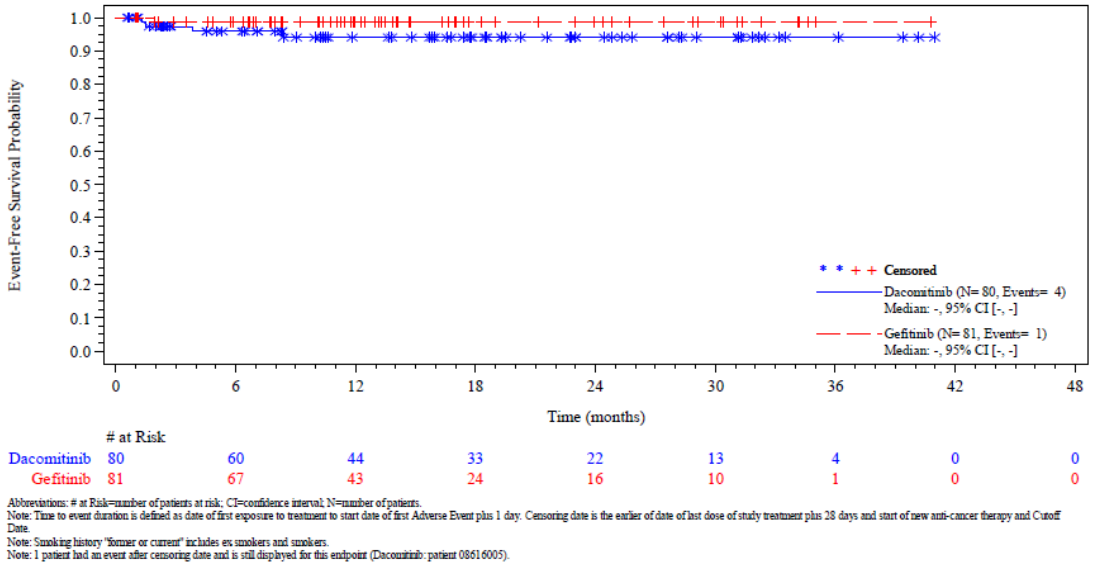


Abbildung 227: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 228: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 229: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)

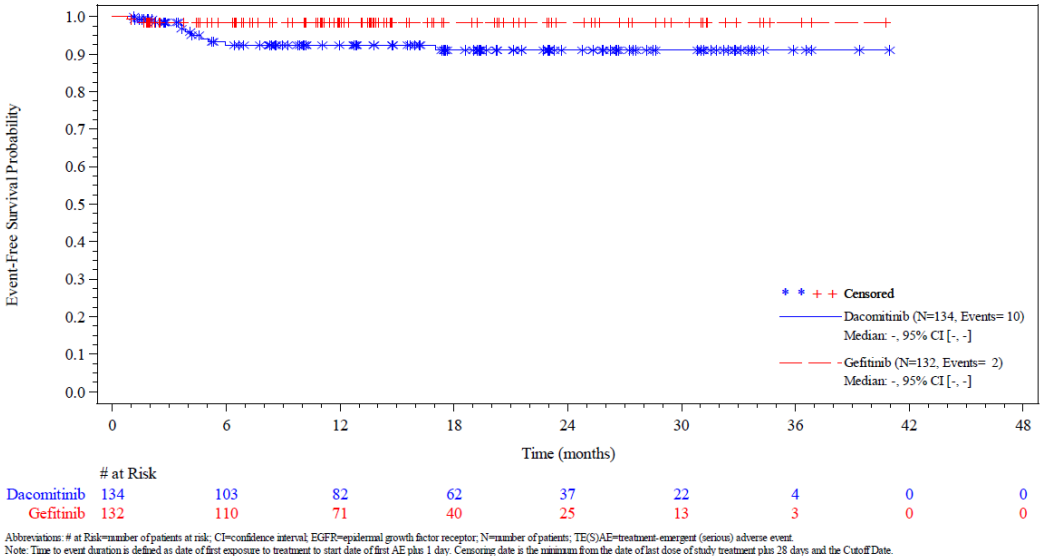


Abbildung 230: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (69)

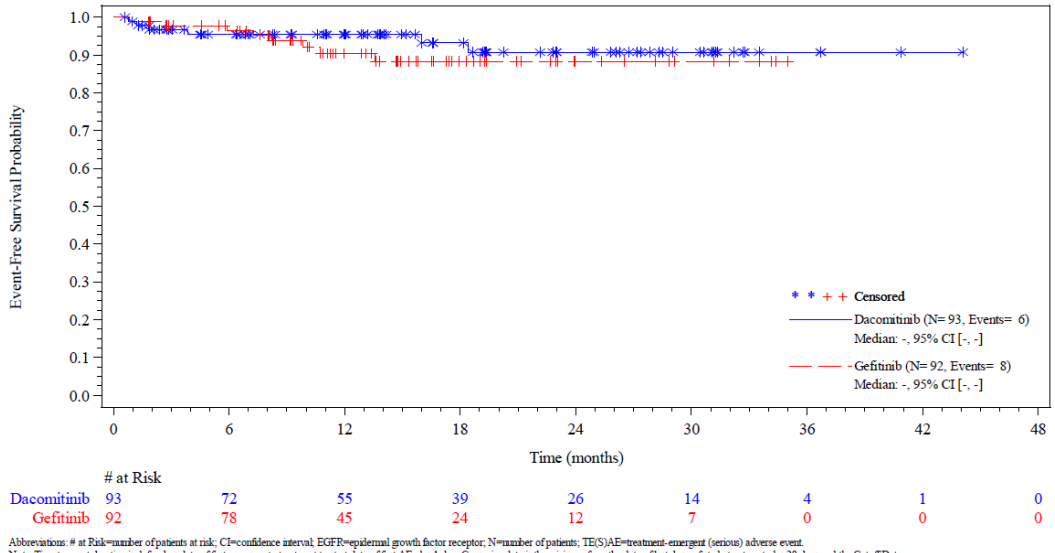
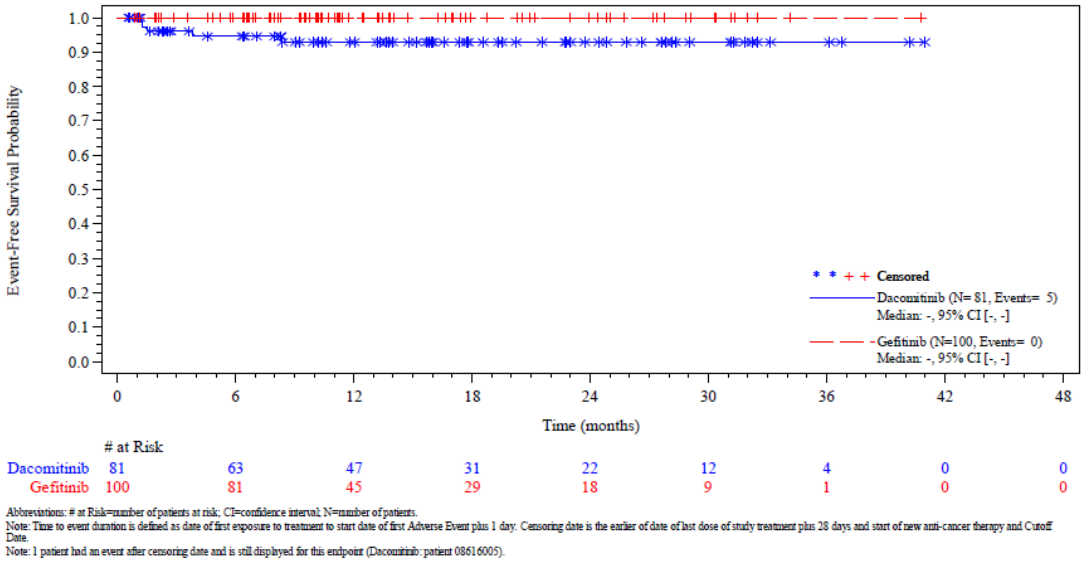
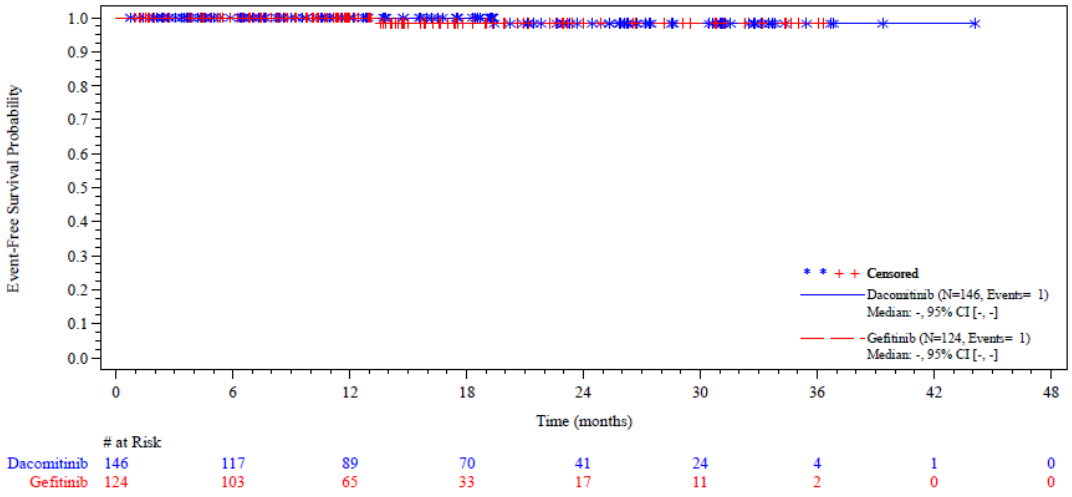


Abbildung 231: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „EGFR-Mutationsstatus (L858R-Mutation)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (69)



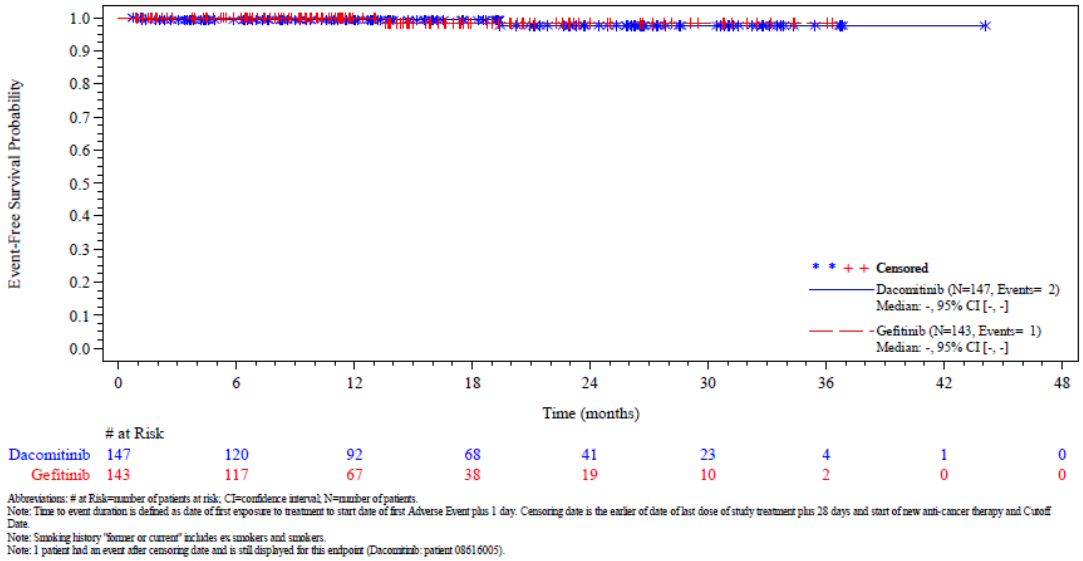
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 232: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



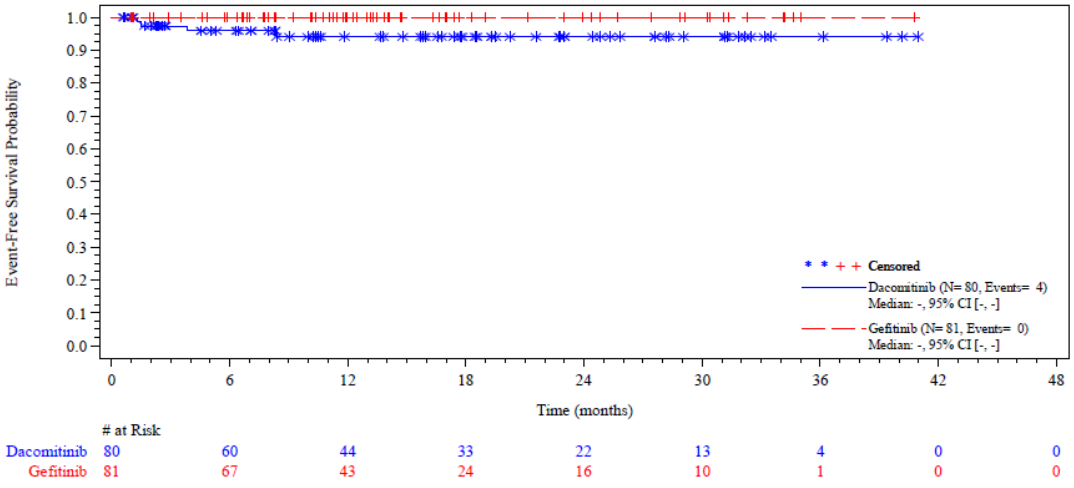
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 233: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

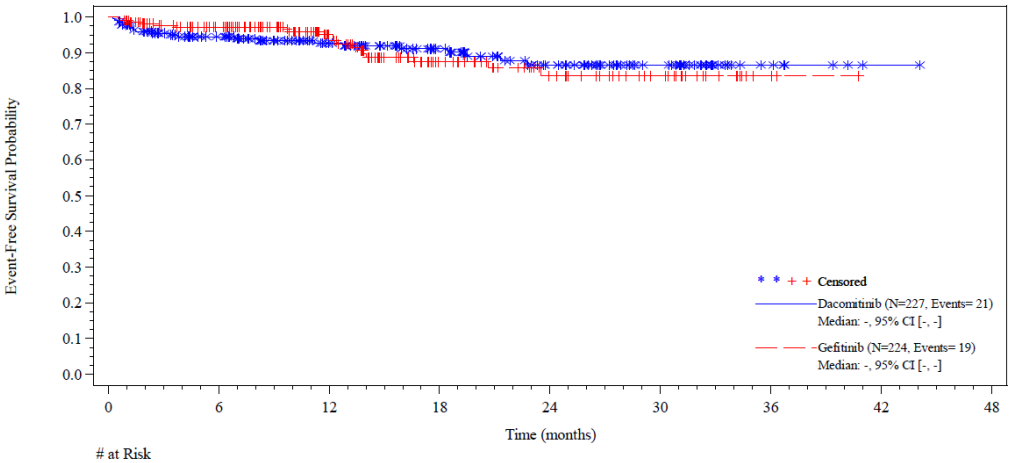
Abbildung 234: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 235: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)

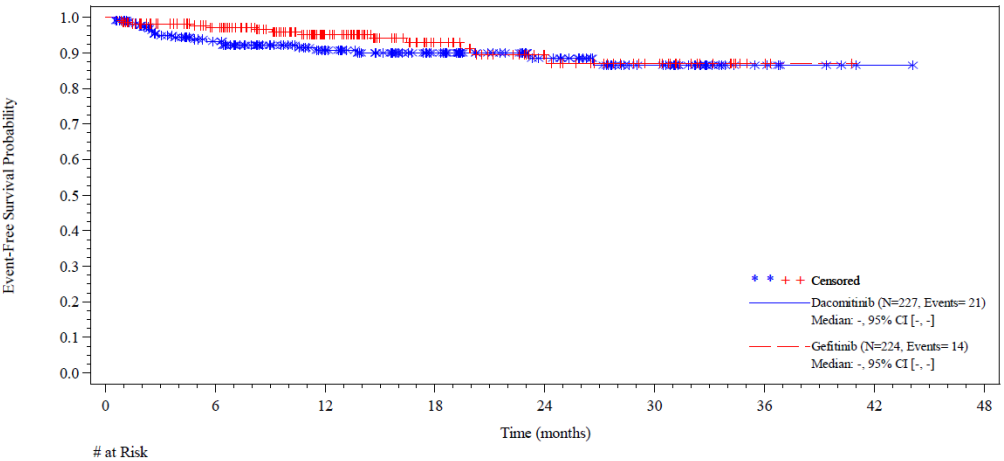
G.15 Kaplan-Meier-Kurven der UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 %



# at Risk									
Dacomitinib	227	175	130	96	61	35	7	1	0
Gefitinib	224	182	111	61	35	20	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03904004,03916001,08102001).

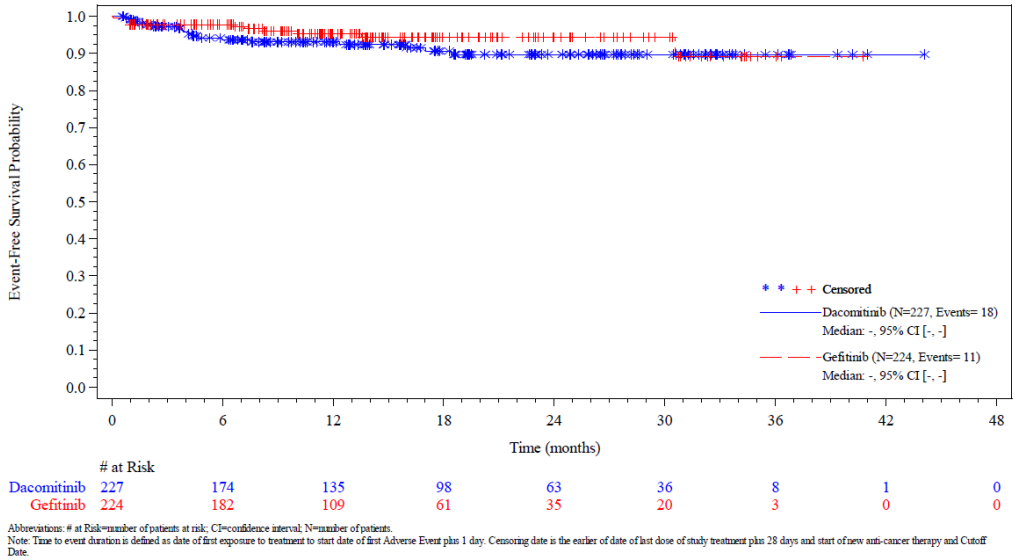
Abbildung 236: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



# at Risk									
Dacomitinib	227	170	125	91	57	34	7	1	0
Gefitinib	224	181	108	62	35	20	3	0	0

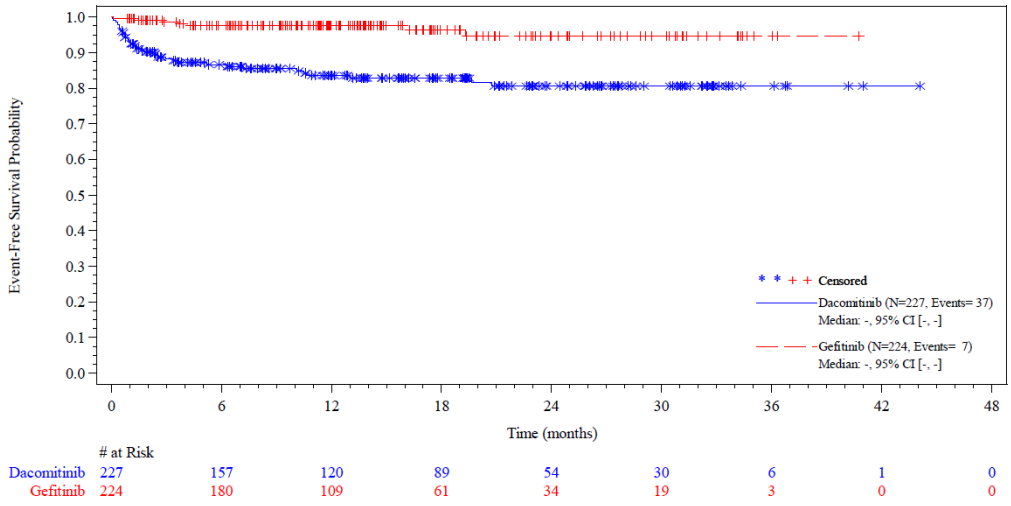
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024, Gefitinib: patient 08202005).

Abbildung 237: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



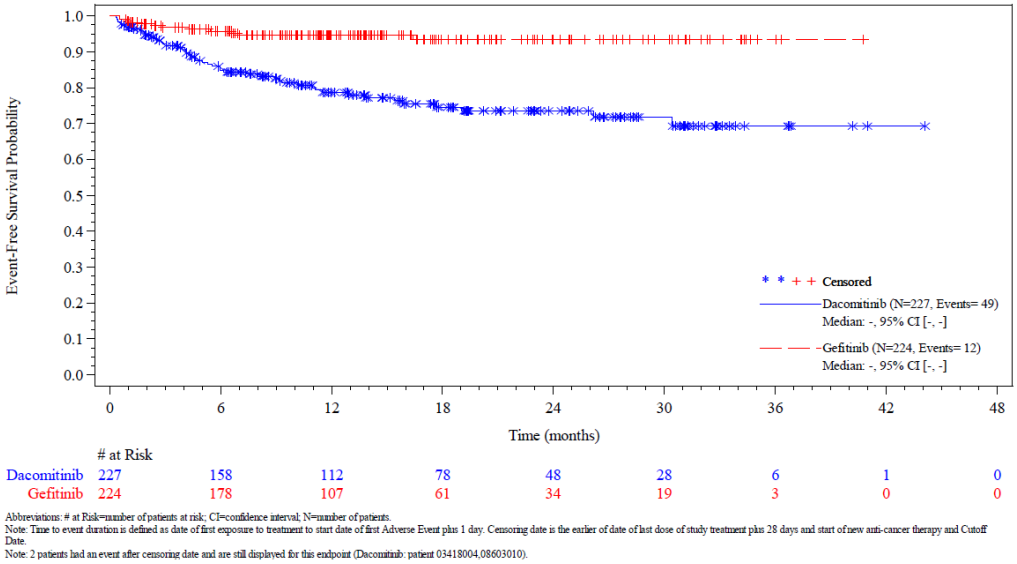
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 238: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08614024).

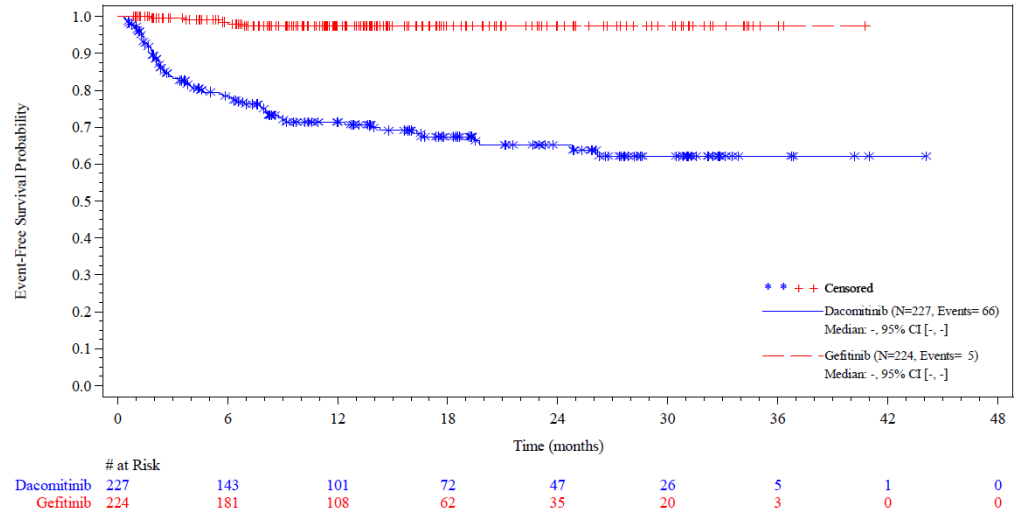
Abbildung 239: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



# at Risk								
Dacomitinib	227	158	112	78	48	28	6	1	0
Gefitinib	224	178	107	61	34	19	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 2 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 03418004,08603010).

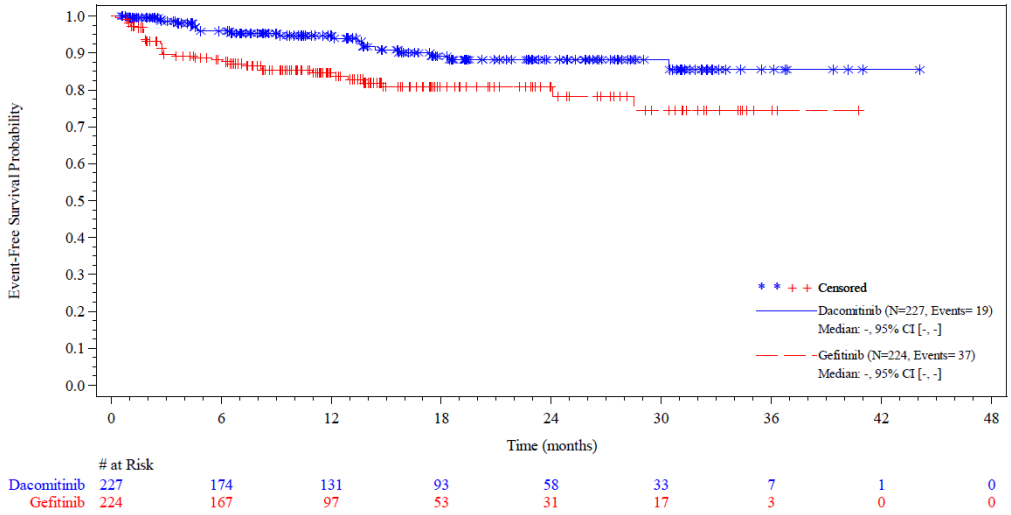
Abbildung 240: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



# at Risk								
Dacomitinib	227	143	101	72	47	26	5	1	0
Gefitinib	224	181	108	62	35	20	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

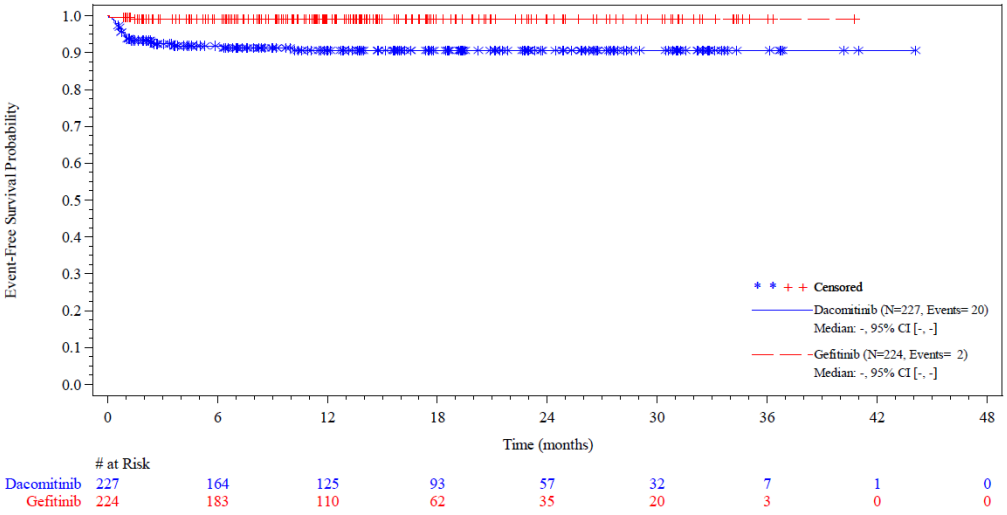
Abbildung 241: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk									
Dacomitinib	227	174	131	93	58	33	7	1	0
Gefitinib	224	167	97	53	31	17	3	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and CutoffDate.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

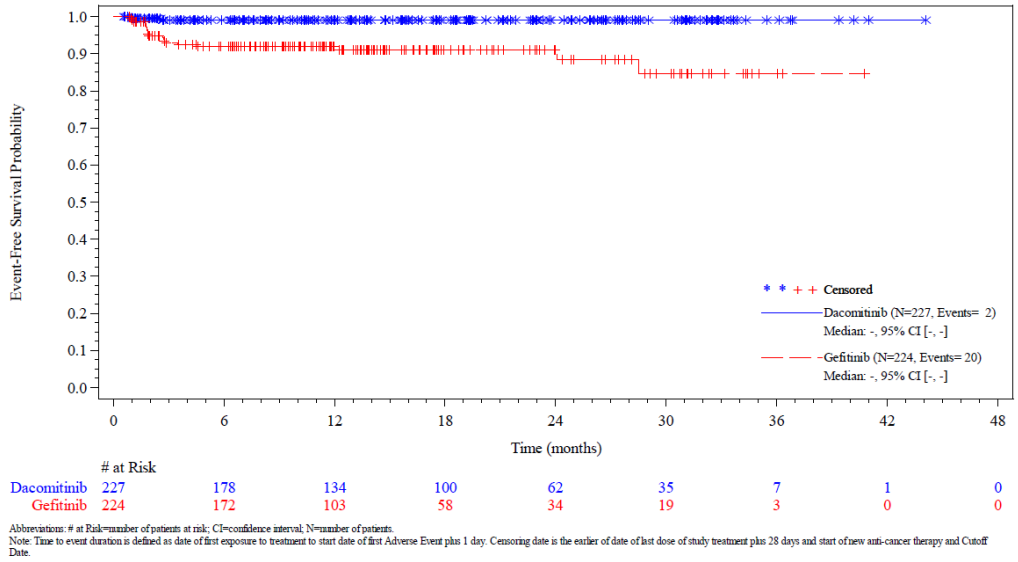
Abbildung 242: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk									
Dacomitinib	227	164	125	93	57	32	7	1	0
Gefitinib	224	183	110	62	35	20	3	0	0

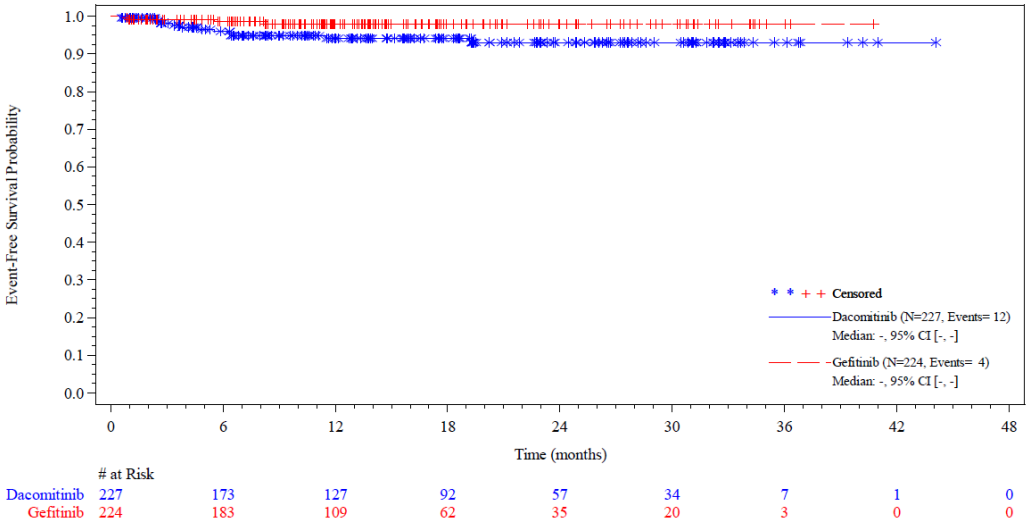
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 243: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Diarrhö (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



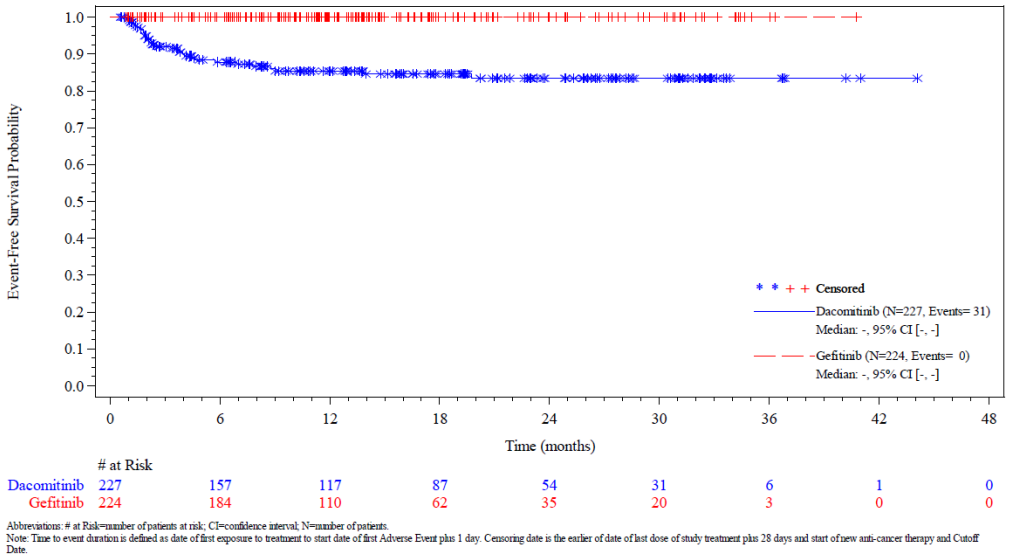
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 244: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



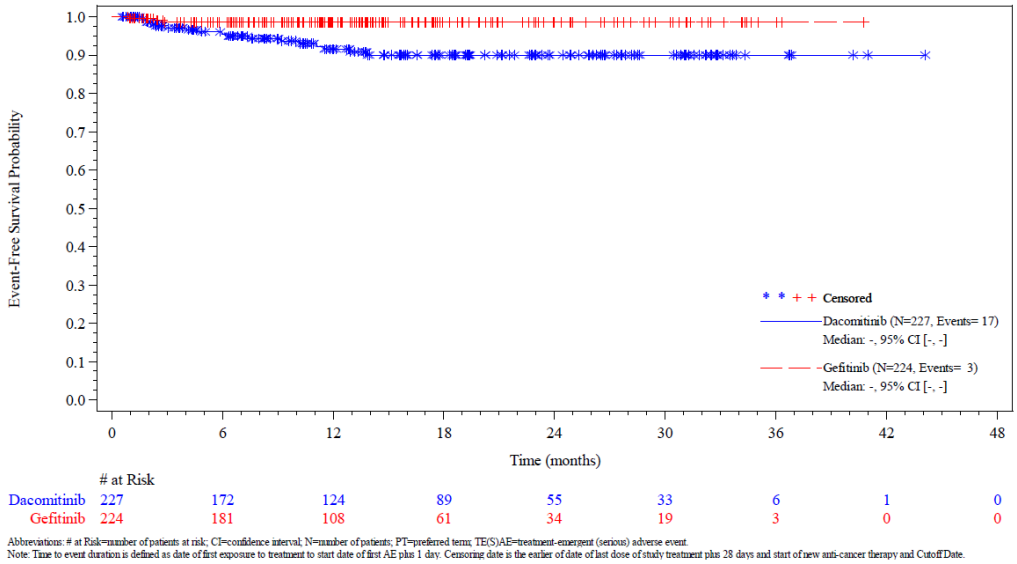
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 245: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Hypokaliämie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



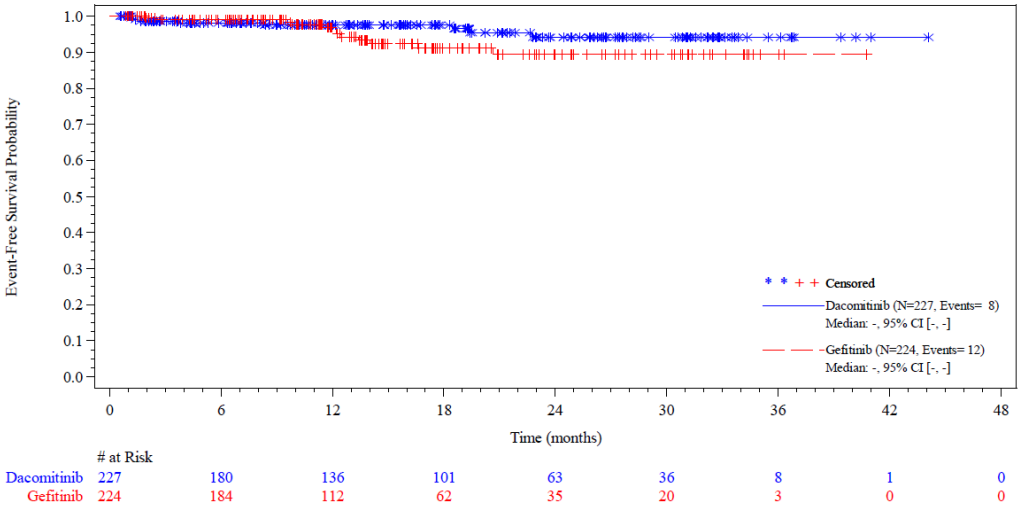
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 246: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Dermatitis akneiformis (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; PT=preferred term; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

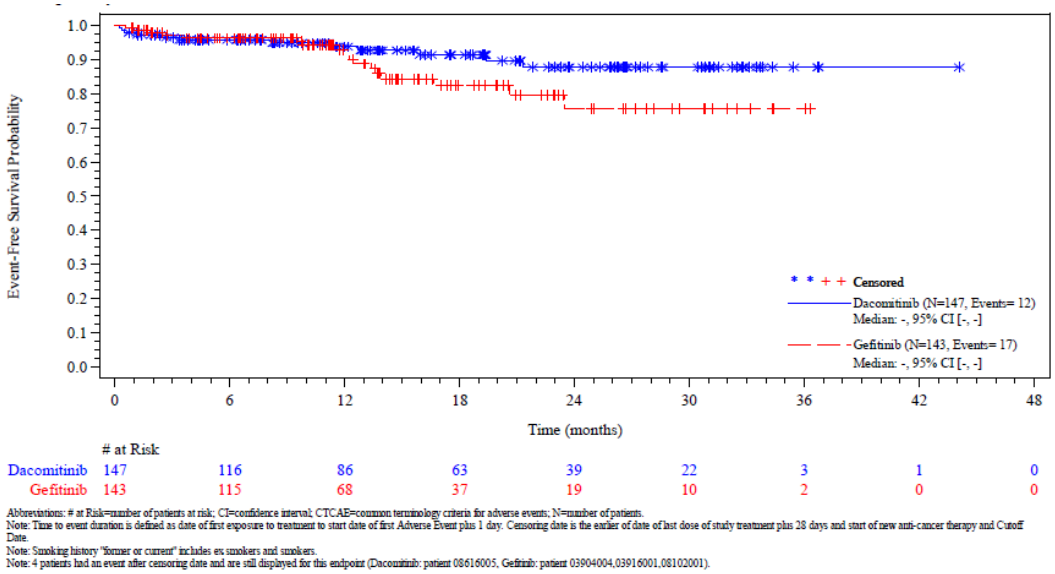
Abbildung 247: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Paronychie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk								
Dacomitinib	227	180	136	101	63	36	8	1	0
Gefitinib	224	184	112	62	35	20	3	0	0

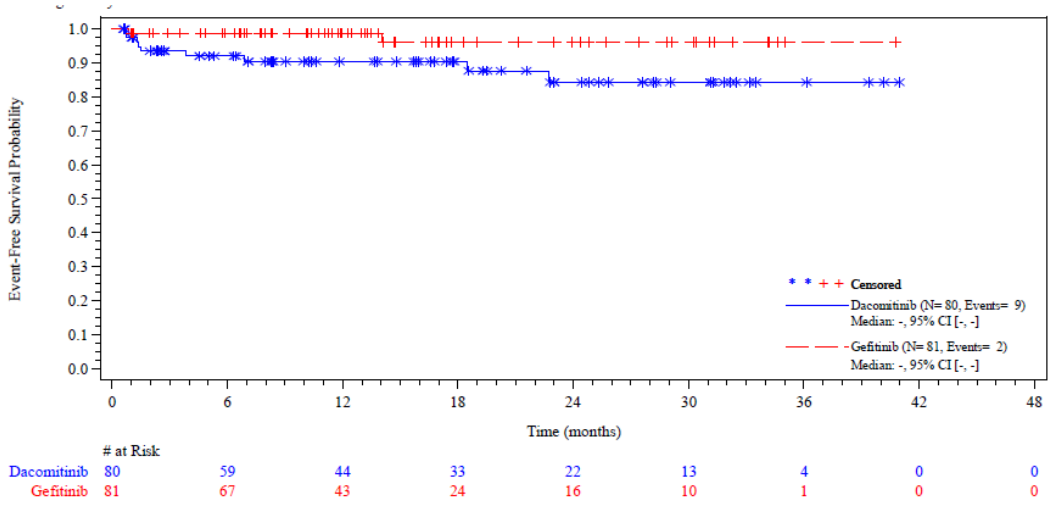
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03904004,03916001,08102001).

Abbildung 248: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Krankheitsprogression (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



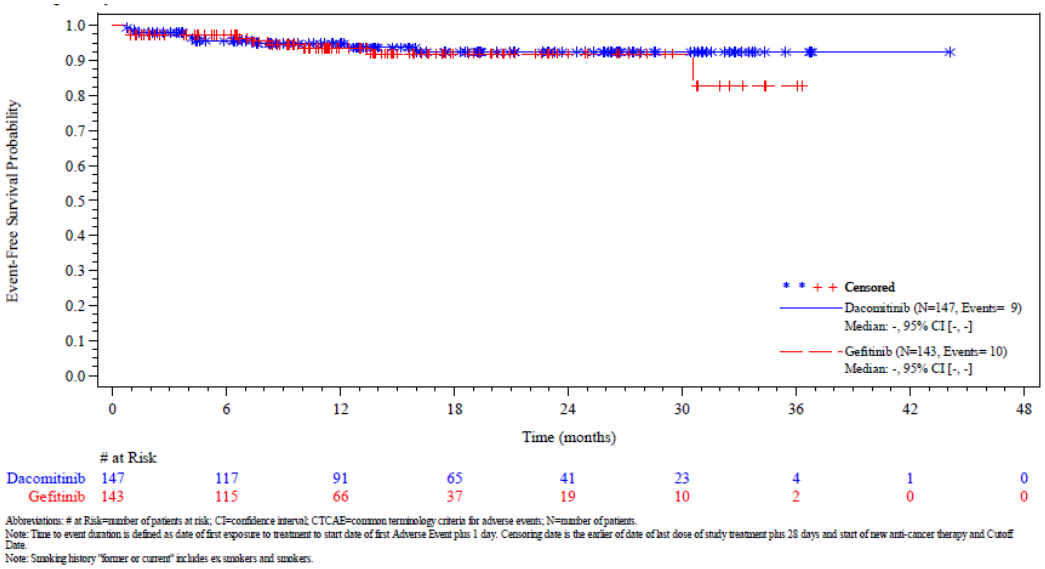
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03904004,03916001,08102001).

Abbildung 249: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



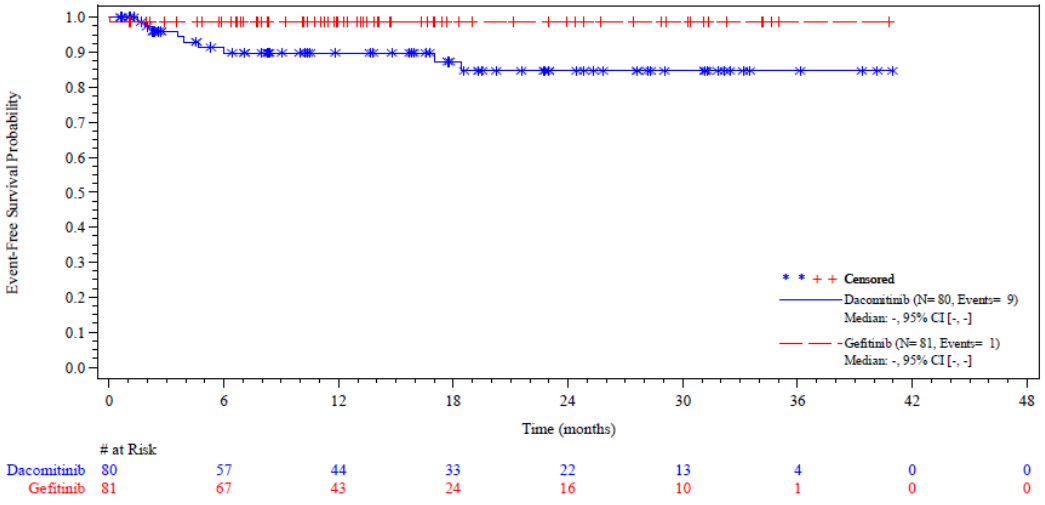
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03904004,03916001,08102001).

Abbildung 250: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



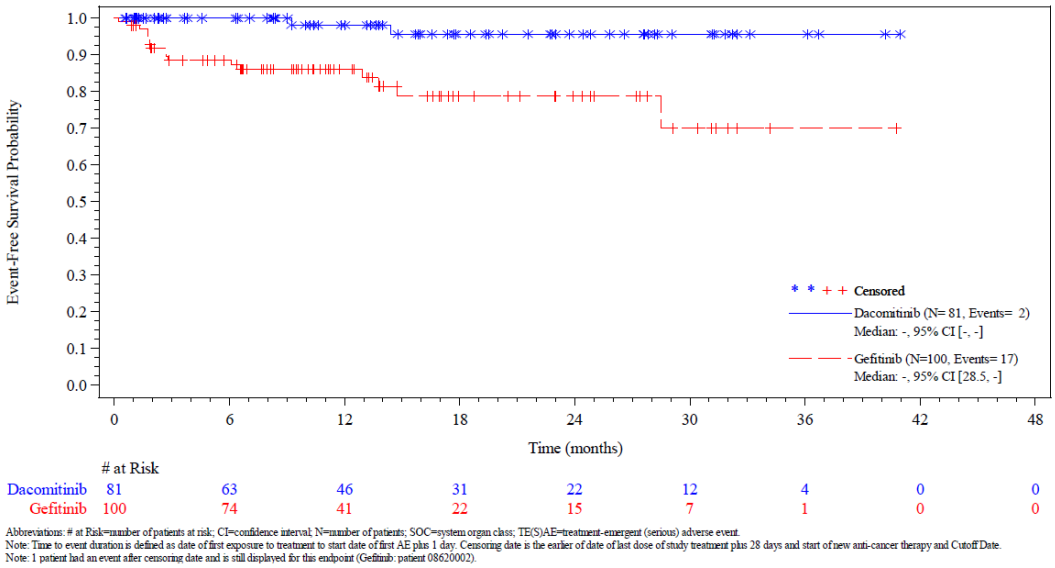
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.

Abbildung 251: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.

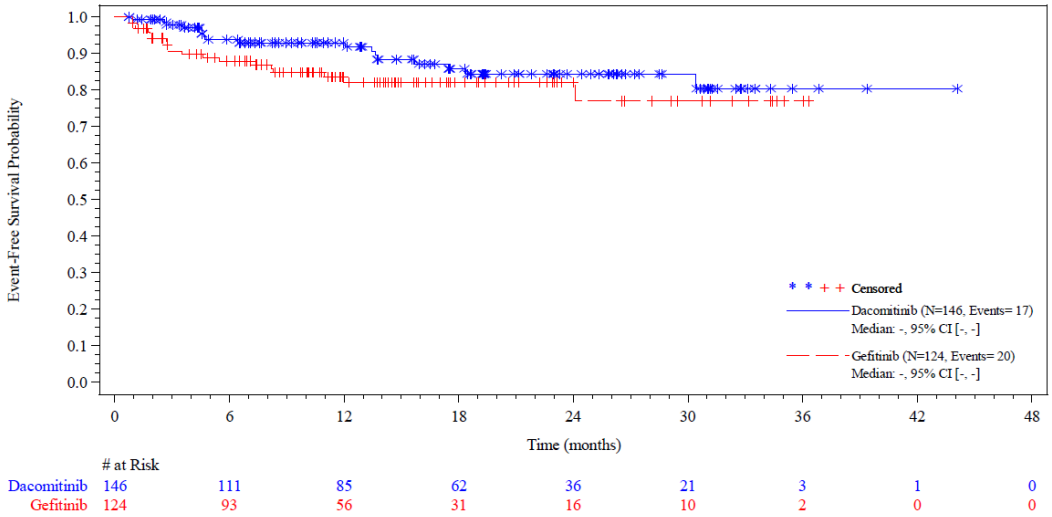
Abbildung 252: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk									
Dacomitinib	81	63	46	31	22	12	4	0	0
Gefitinib	100	74	41	22	15	7	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

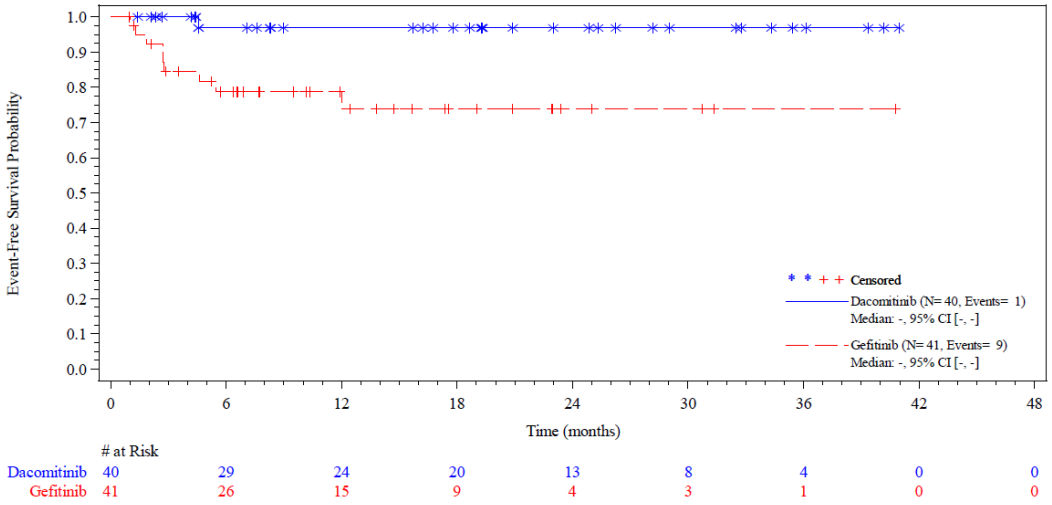
Abbildung 253: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk									
Dacomitinib	146	111	85	62	36	21	3	1	0
Gefitinib	124	93	56	31	16	10	2	0	0

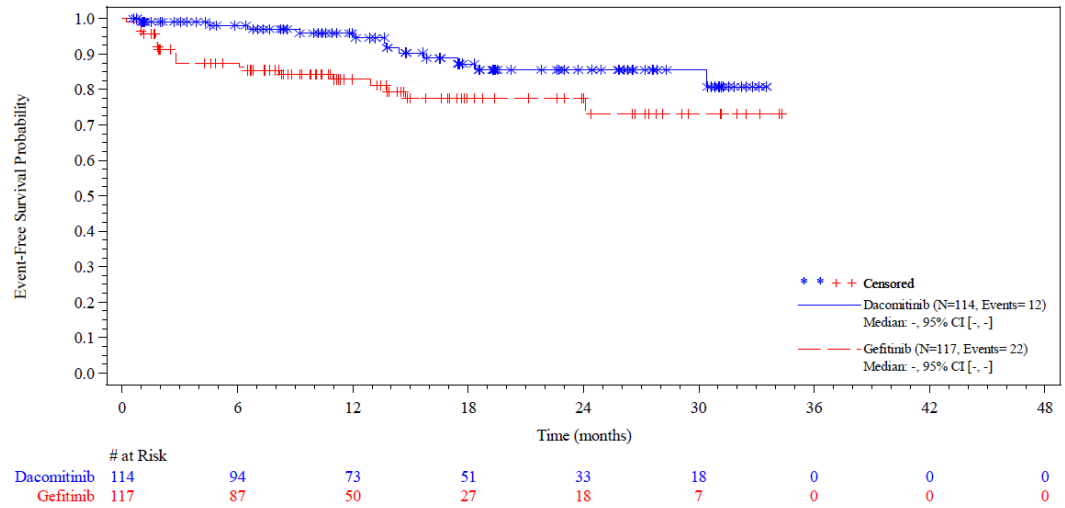
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 254: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



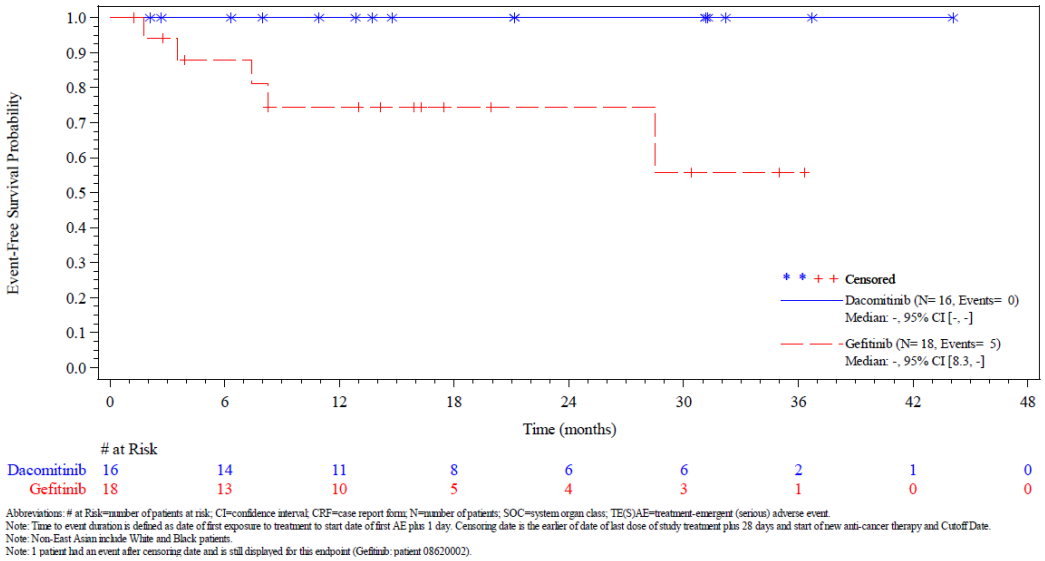
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-East Asian include White and Black patients.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 255: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Japanisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



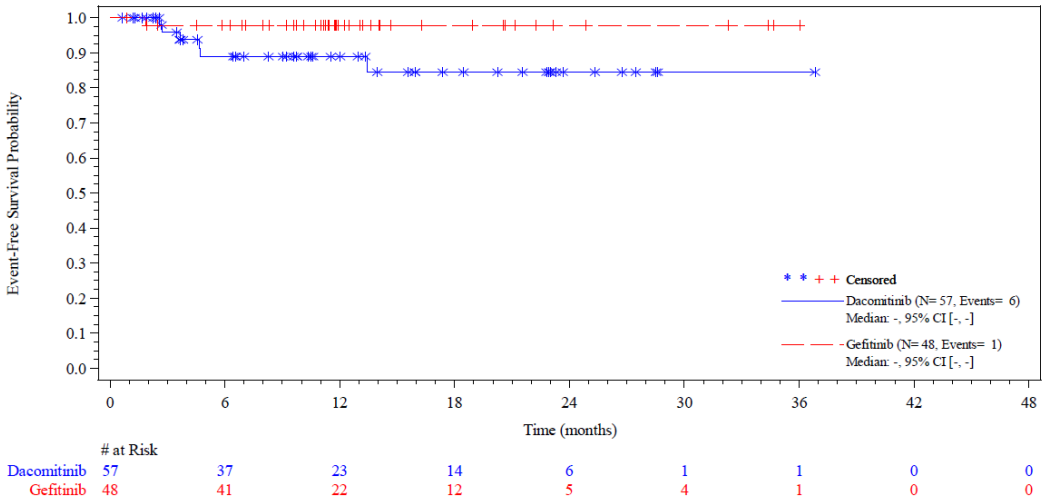
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-East Asian include White and Black patients.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 256: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Festlandchinesisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



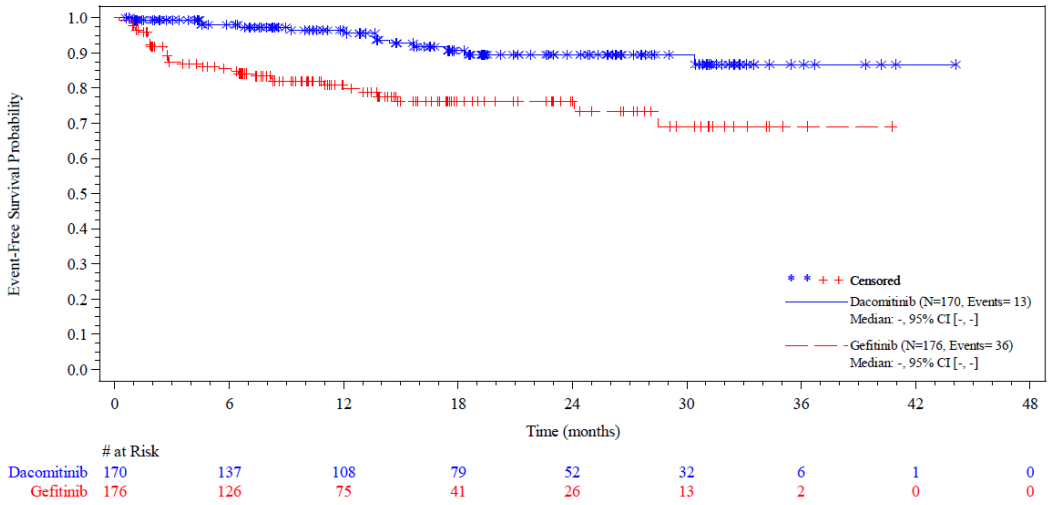
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-East Asian include White and Black patients.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

Abbildung 257: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Sonstig ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-East Asian include White and Black patients.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

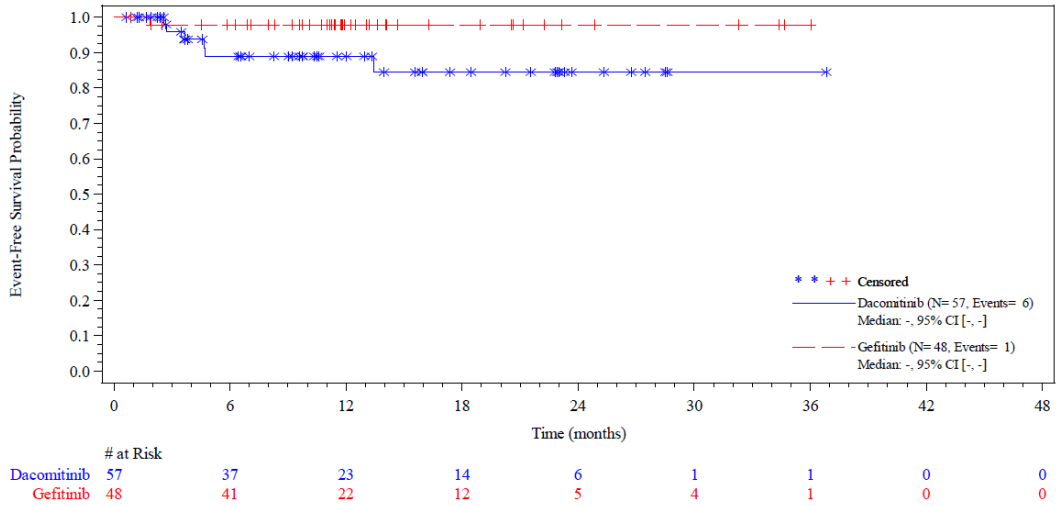
Abbildung 258: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse I (Nicht-ostasiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk									
Dacomitinib	170	137	108	79	52	32	6	1	0
Gefitinib	176	126	75	41	26	13	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-Asian include White and Black patients.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

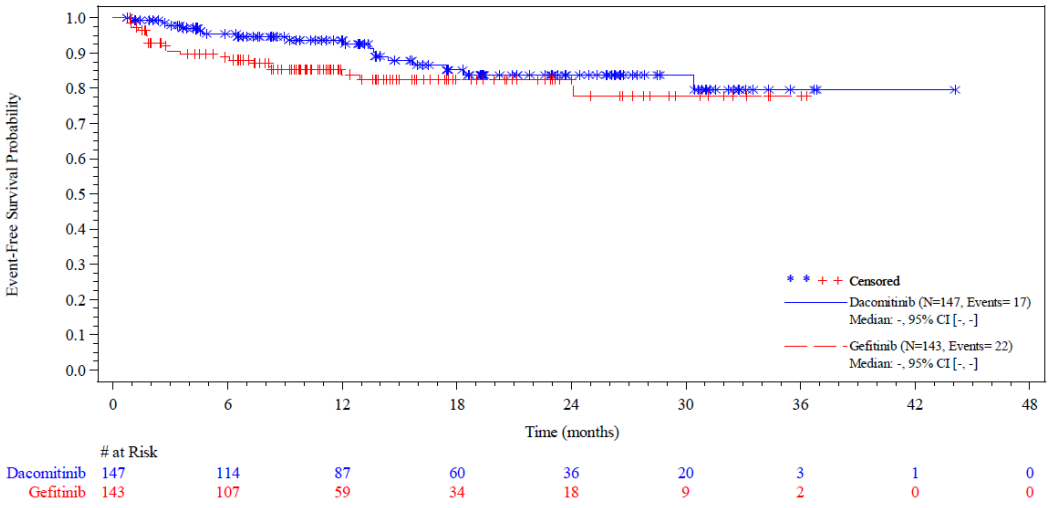
Abbildung 259: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk									
Dacomitinib	57	37	23	14	6	1	1	0	0
Gefitinib	48	41	22	12	5	4	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CRF=case report form; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Non-Asian include White and Black patients.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

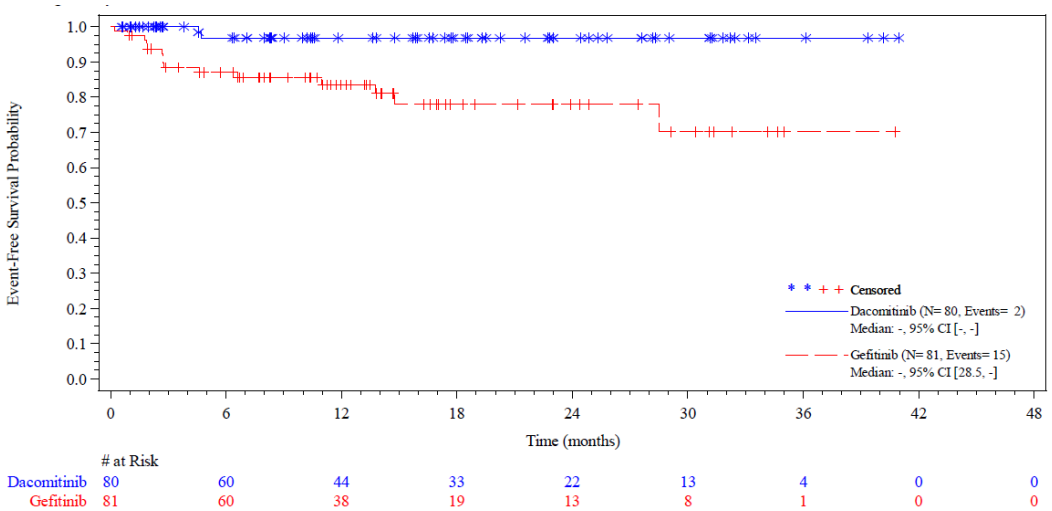
Abbildung 260: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Rasse II (nicht-asiatisch)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % – Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk									
Dacomitinib	147	114	87	60	36	20	3	1	0
Gefitinib	143	107	59	34	18	9	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

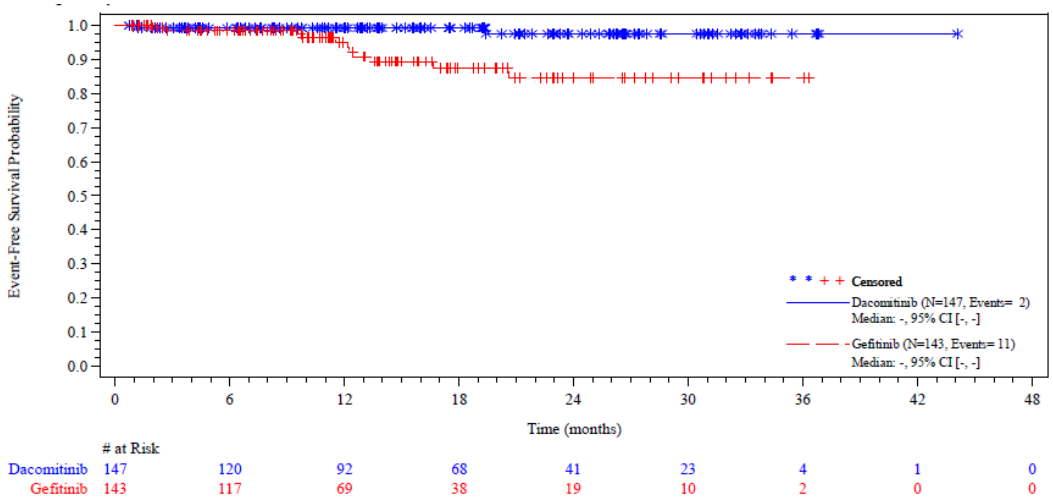
Abbildung 261: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk									
Dacomitinib	80	60	44	33	22	13	4	0	0
Gefitinib	81	60	38	19	13	8	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients; SOC=system organ class; TE(S)AE=treatment-emergent (serious) adverse event.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first AE plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Gefitinib: patient 08620002).

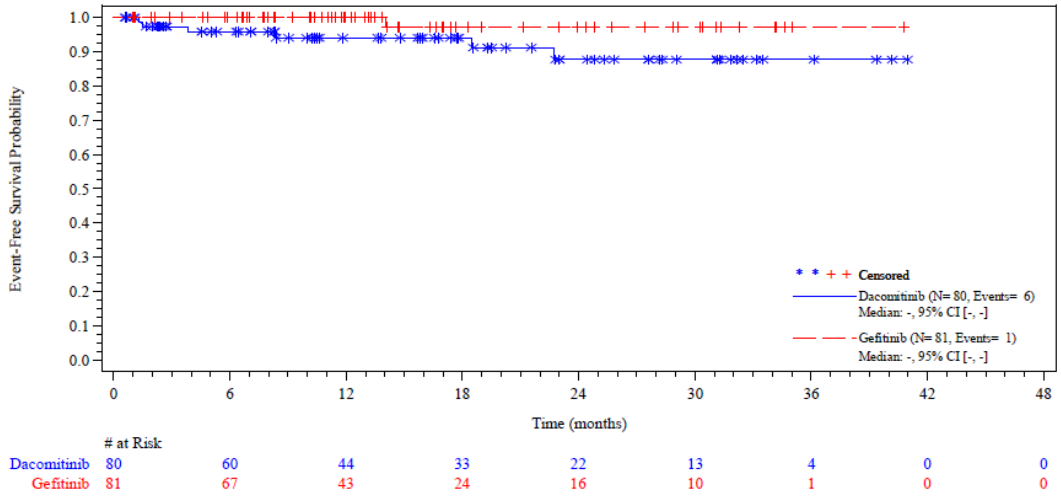
Abbildung 262: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Untersuchungen (SOC)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (73)



# at Risk									
Dacomitinib	147	120	92	68	41	23	4	1	0
Gefitinib	143	117	69	38	19	10	2	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03904004,03916001,08102001).

Abbildung 263: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Nichtraucher [niemals])“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)

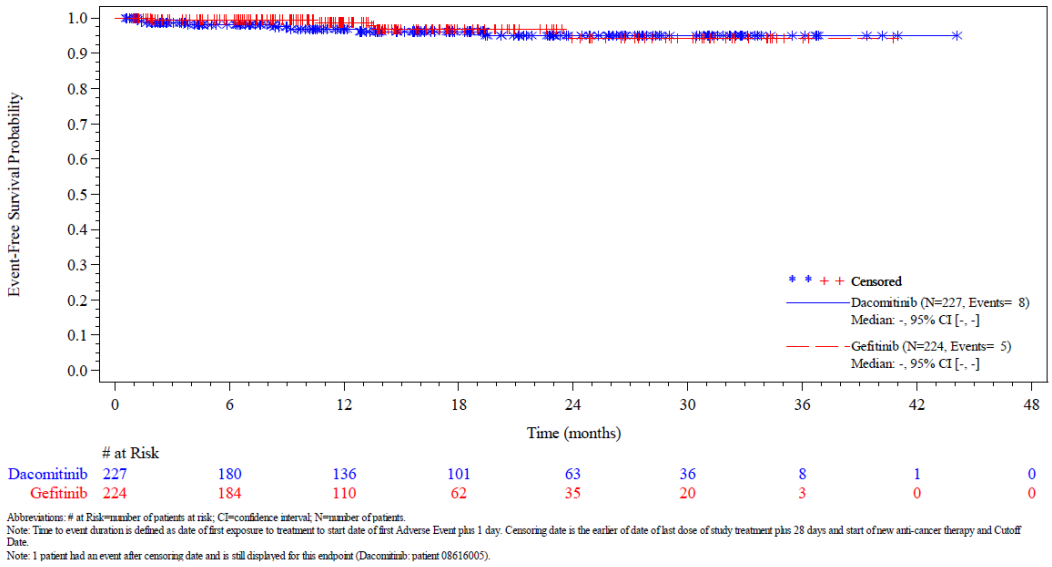


# at Risk									
Dacomitinib	80	60	44	33	22	13	4	0	0
Gefitinib	81	67	43	24	16	10	1	0	0

Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; CTCAE=common terminology criteria for adverse events; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: Smoking history "former or current" includes ex smokers and smokers.
Note: 4 patients had an event after censoring date and are still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005, Gefitinib: patient 03904004,03916001,08102001).

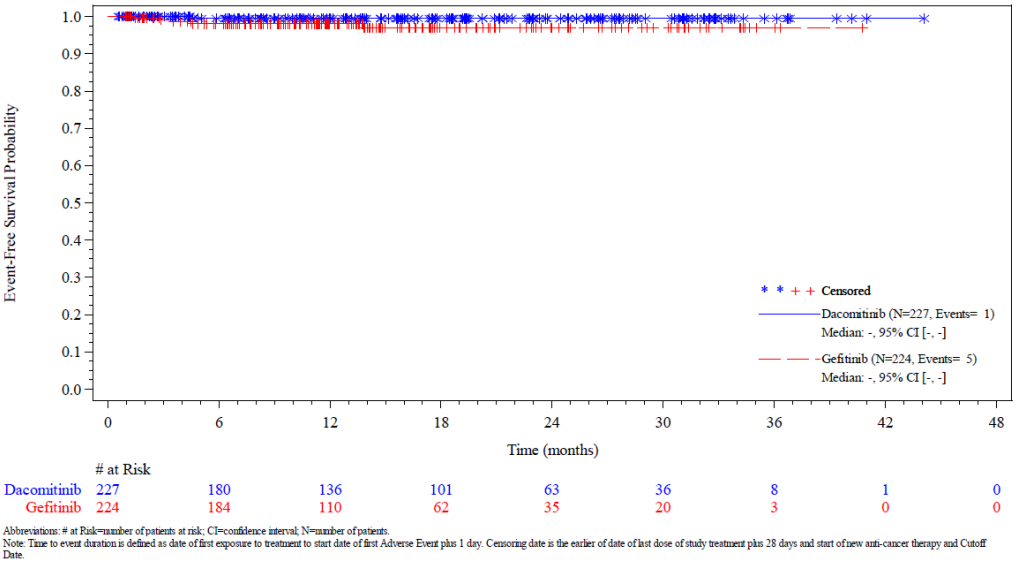
Abbildung 264: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Raucherstatus (Früherer oder gegenwärtiger Raucher)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % - Krankheitsprogression (PT)“ zum 2. Datenschnitt (17.02.2017) – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)

G.16 Kaplan-Meier-Kurven der unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 %



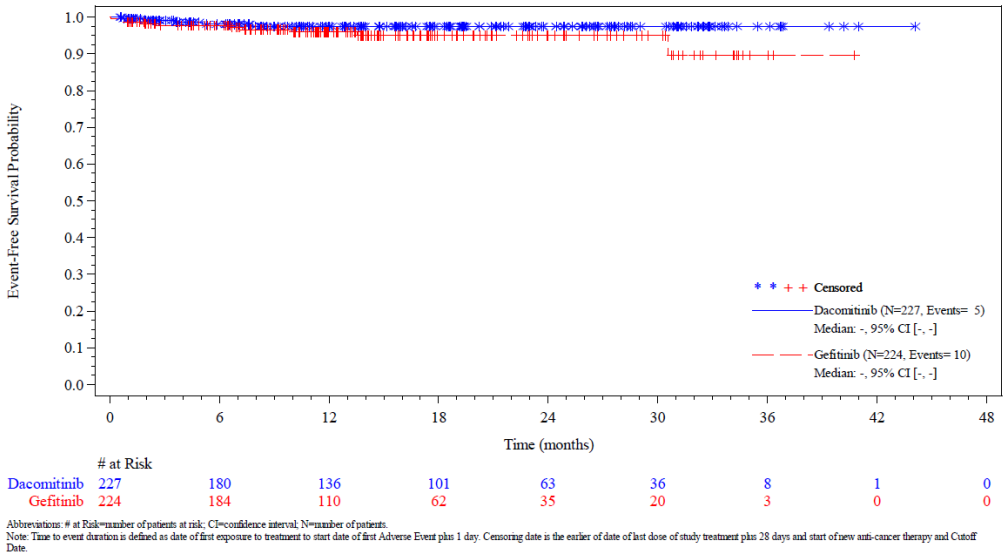
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 265: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



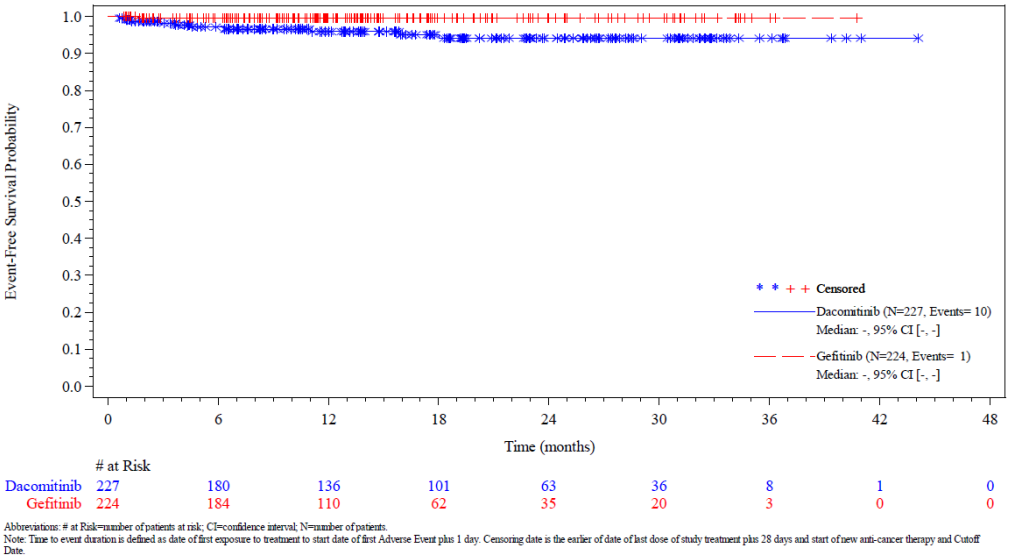
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 266: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Untersuchungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



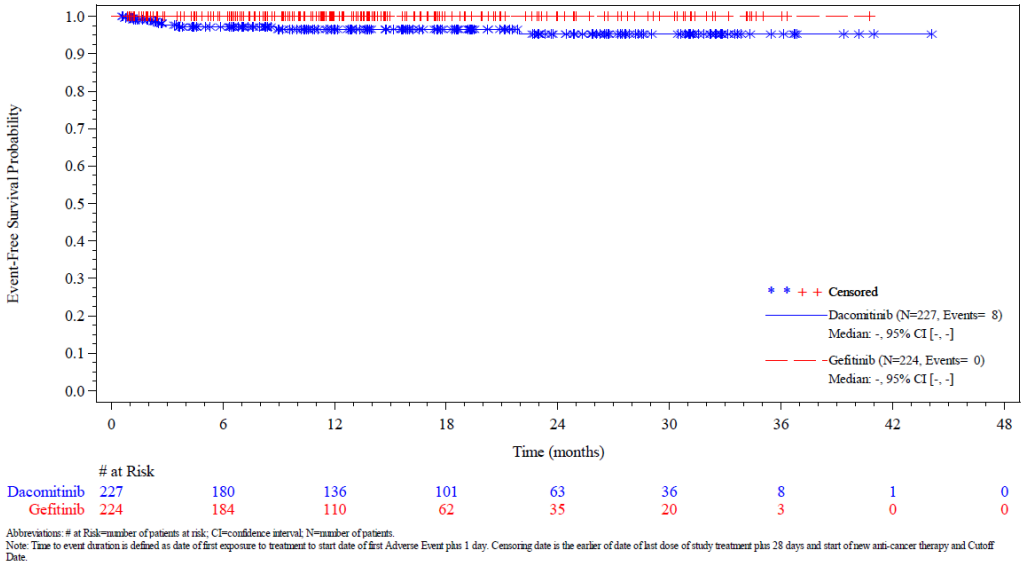
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 267: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



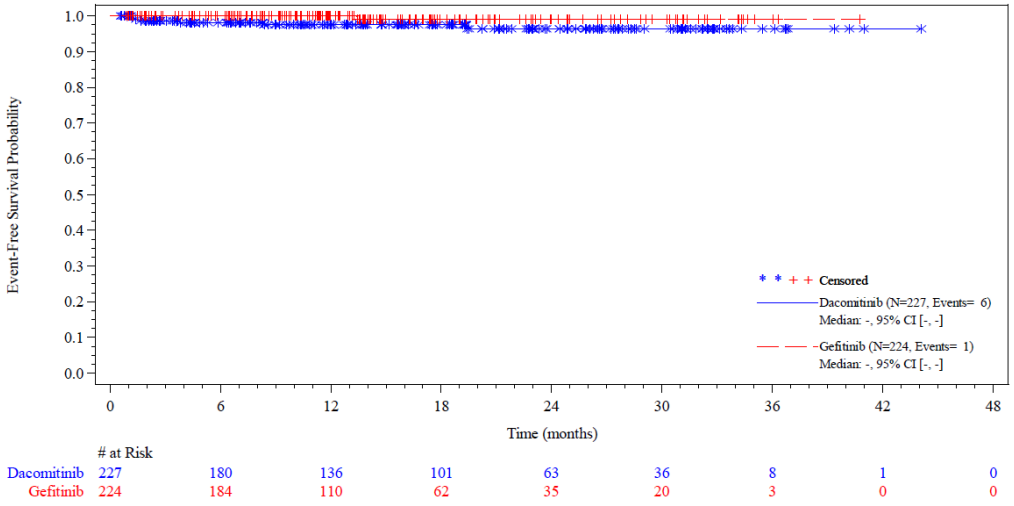
Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 268: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.

Abbildung 269: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (SOC) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)



Abbreviations: # at Risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; N=number of patients.
Note: Time to event duration is defined as date of first exposure to treatment to start date of first Adverse Event plus 1 day. Censoring date is the earlier of date of last dose of study treatment plus 28 days and start of new anti-cancer therapy and Cutoff Date.
Note: 1 patient had an event after censoring date and is still displayed for this endpoint (Dacomitinib: patient 08616005).

Abbildung 270: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Krankheitsprogression (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19)
Quelle: (72)

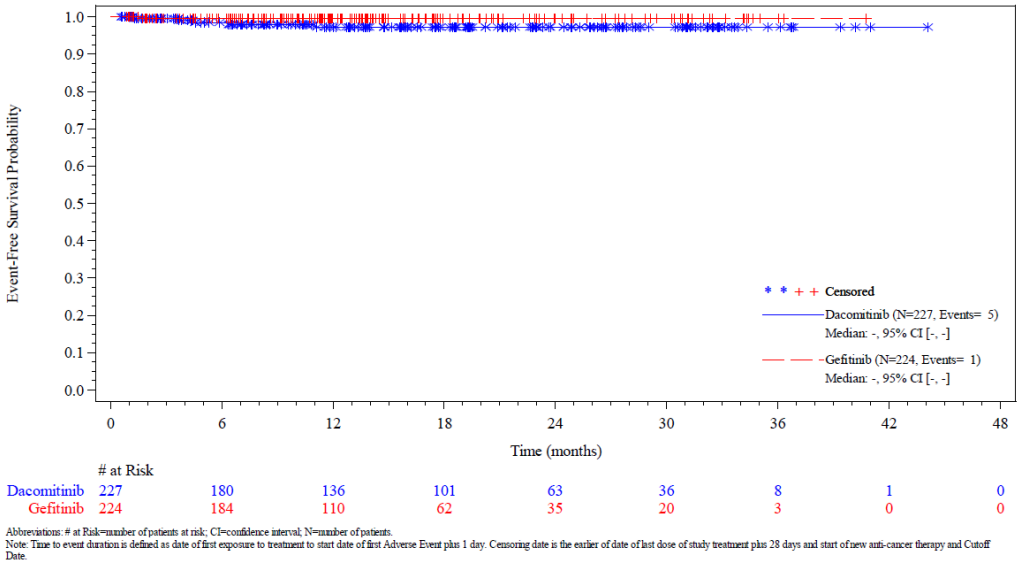


Abbildung 271: Kaplan-Meier Kurve für die Nebenwirkung – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 2 % – Pneumonie (PT) für den zweiten Datenschnitt vom 17.02.2017 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patientenpopulation a) (aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19) Quelle: (72)