

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lazertinib (Lazcluze®)

Johnson & Johnson

Modul 4A

*Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem
Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR
Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen;
Erstlinie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	22
Abkürzungsverzeichnis.....	25
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	28
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	29
4.2 Methodik	49
4.2.1 Fragestellung	49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	53
4.2.3 Informationsbeschaffung	57
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	57
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	59
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	60
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	61
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	63
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	65
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	65
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	67
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	67
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	69
4.2.5.2.3 Analysepopulationen.....	86
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	86
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	89
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	90
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	91
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	93
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	95
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	95
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	100
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	102
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	104

4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	115
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation.....	115
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	116
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie	116
4.3.1.2.1.5	Dauer der Studie	117
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum	118
4.3.1.2.1.7	Folgetherapien	119
4.3.1.2.1.8	Endpunkte	120
4.3.1.2.1.9	Patientencharakteristika	121
4.3.1.2.1.10	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	121
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	122
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	124
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	125
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben	128
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression	131
4.3.1.3.1.3	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	141
4.3.1.3.1.4	Morbidität – NSCLC-SAQ.....	168
4.3.1.3.1.5	Morbidität – EQ-5D VAS.....	188
4.3.1.3.1.6	Morbidität – PGIS	198
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	208
4.3.1.3.1.8	Verträglichkeit – UE.....	231
4.3.1.3.2	Ergänzend dargestellte Endpunkte – RCT	285
4.3.1.3.2.1	Morbidität – Tumoransprechen	285
4.3.1.3.2.2	Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie	289
4.3.1.3.2.3	Morbidität – Intrakranielles Progressionsfreies Überleben	292
4.3.1.3.2.4	Morbidität – Intrakranielles Tumoransprechen	295
4.3.1.3.2.5	Morbidität – Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie	299
4.3.1.3.3	Subgruppenanalysen – RCT.....	303
4.3.1.3.3.1	Subgruppenanalysen – Gesamtüberleben	328
4.3.1.3.3.2	Subgruppenanalysen – Morbidität.....	331
4.3.1.3.3.3	Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	337
4.3.1.3.3.4	Subgruppenanalysen – Verträglichkeit.....	339
4.3.1.3.3.5	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	371
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	372
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	373
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	373
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	373
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	373
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	374
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	374
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	376
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	376
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	376

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	377
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	377
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	378
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	378
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	379
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	379
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	380
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	380
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	380
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	381
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	381
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	382
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	382
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	383
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	383
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	384
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	401
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	402
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	402
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	402
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	402
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	402
4.6	Referenzliste.....	404
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		412
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		417
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		420
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		422
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		435
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		454
Anhang 4-G : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) für die ITT-Population.....		480
Anhang 4-H : Auswertungsmethodik der Patientenberichteten Endpunkte		902

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie MARIPOSA	33
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-3: Analysepopulationen in der Studie MARIPOSA	86
Tabelle 4-4: Mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer pro Studienarm.....	88
Tabelle 4-5: Präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie MARIPOSA	92
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i>	128
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtüberleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	129
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i>	131
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	133
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	141

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-24: Rücklaufquoten für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	144
Tabelle 4-25: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt....	148
Tabelle 4-26: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	150
Tabelle 4-27: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	152
Tabelle 4-28: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	154
Tabelle 4-29: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	156
Tabelle 4-30: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	158
Tabelle 4-31: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	160
Tabelle 4-32: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	162
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt....	164
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <i>NSCLC-SAQ</i>	168
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>NSCLC-SAQ</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für <i>NSCLC-SAQ</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	170
Tabelle 4-37: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ – Husten</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	173
Tabelle 4-38: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ – Schmerz</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	175
Tabelle 4-39: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ – Dyspnoe</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	177
Tabelle 4-40: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ – Fatigue</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	179
Tabelle 4-41: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ – Appetitverlust</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	181
Tabelle 4-42: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ - Gesamtscore</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	183

Tabelle 4-43: Ergebnisse für <i>NSCLC-SAQ – Verschlechterung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	185
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	188
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	190
Tabelle 4-47: Verlaufswerte für <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	194
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	196
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <i>PGIS</i>	198
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PGIS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für <i>PGIS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	200
Tabelle 4-52: Verlaufswerte für <i>PGIS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	204
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <i>PGIS – Verschlechterung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	206
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	208
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	209
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	211
Tabelle 4-57: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	215
Tabelle 4-58: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	217
Tabelle 4-59: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	219
Tabelle 4-60: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	221
Tabelle 4-61: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	223

Tabelle 4-62: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	225
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	227
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <i>unerwünschte Ereignisse</i>	231
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	234
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	237
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen</i> (nur im Interventionsarm gemessen) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	239
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	241
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	243
Tabelle 4-71: Darstellungsverfahren <i>jeglicher unerwünschten Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	245
Tabelle 4-72: Darstellungsverfahren <i>schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	266
Tabelle 4-73: Darstellungsverfahren <i>schwerer unerwünschter Ereignisse $\geq$ CTCAE Grad 3</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	270
Tabelle 4-74: Darstellungsverfahren <i>unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen</i> nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	277

Tabelle 4-75: Detaildarstellung <i>unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen</i> nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	281
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <i>Tumoransprechen</i>	285
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das <i>Tumoransprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Tabelle 4-78: Ergebnisse für <i>Allgemeine Ansprechrates (BICR)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	286
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <i>Dauer des Ansprechens</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	287
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i>	289
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	290
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <i>Intrakranielles Progressionsfreies Überleben</i>	292
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Intrakranielles Progressionsfreies Überleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-85: Ergebnisse für <i>Intrakranielles Progressionsfreies Überleben</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	293
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <i>Intrakranielles Tumoransprechen</i>	295
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das <i>Intrakraniellen Tumoransprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	295
Tabelle 4-88: Ergebnisse für <i>Intrakranielle allgemeine Ansprechrates (BICR)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	296
Tabelle 4-89: Ergebnisse für <i>Intrakranielle Dauer des Ansprechens (BICR)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	297
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <i>progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie</i>	299
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	299
Tabelle 4-92: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	300
Tabelle 4-93 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	305
Tabelle 4-94: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	309

Tabelle 4-95: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Verträglichkeit für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	313
Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	328
Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	331
Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>NSCLC-SAQ</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	334
Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	337
Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	339
Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	341
Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschten Ereignisse</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	343
Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), auf SOC Ebene</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	345
Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>jegliche unerwünschten Ereignisse auf PT Ebene</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	349
Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) auf PT Ebene</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	368
Tabelle 4-106: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	372
Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	374
Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	374
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	375

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	375
Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	375
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	377
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	378
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	378
Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	379
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	381
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	381
Tabelle 4-118: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie MARIPOSA	385
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	401
Anhang 4-A1 Tabelle 4-120: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	413
Anhang 4-A1 Tabelle 4-121: Dokumentation der Recherche in Medline	413
Anhang 4-A1 Tabelle 4-122: Dokumentation der Recherche in Embase	415
Anhang 4-B1 Tabelle 4-123: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	417
Anhang 4-B1 Tabelle 4-124: Dokumentation der Recherche in EU-CTR	418
Anhang 4-B1 Tabelle 4-125: Dokumentation der Recherche in CTIS	418
Anhang 4-D1 Tabelle 4-126: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	422
Anhang 4-D1 Tabelle 4-127: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	422
Anhang 4-E Tabelle 4-128: Studiendesign und -methodik für Studie MARIPOSA	435
Anhang 4-F Tabelle 4-129: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MARIPOSA	455
Anhang 4-G Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	481
Anhang 4-G Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	485
Anhang 4-G Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	489

Anhang 4-G Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	492
Anhang 4-G Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	495
Anhang 4-G Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	498
Anhang 4-G Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	501
Anhang 4-G Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	504
Anhang 4-G Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	507
Anhang 4-G Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	510
Anhang 4-G Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>NSCLC-SAQ – Appetitlosigkeit – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	513
Anhang 4-G Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>NSCLC-SAQ – Husten – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	516
Anhang 4-G Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>NSCLC-SAQ – Dyspnoe – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	519
Anhang 4-G Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>NSCLC-SAQ – Fatigue – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	522
Anhang 4-G Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>NSCLC-SAQ – Schmerz – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	525

Anhang 4-G Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>NSCLC-SAQ – Gesamtscore – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 3</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	528
Anhang 4-G Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	531
Anhang 4-G Tabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>PGIS – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	534
Anhang 4-G Tabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	537
Anhang 4-G Tabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	540
Anhang 4-G Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	543
Anhang 4-G Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	546
Anhang 4-G Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	549
Anhang 4-G Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	552
Anhang 4-G Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	555
Anhang 4-G Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	558
Anhang 4-G Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	561

Anhang 4-G Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	564
Anhang 4-G Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	567
Anhang 4-G Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	570
Anhang 4-G Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	573
Anhang 4-G Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	576
Anhang 4-G Tabelle 4-162: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	579
Anhang 4-G Tabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	582
Anhang 4-G Tabelle 4-164: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	585
Anhang 4-G Tabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	588
Anhang 4-G Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3)</i> , für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	591
Anhang 4-G Tabelle 4-167: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	592

Anhang 4-G Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	595
Anhang 4-G Tabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3)</i> , für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	598
Anhang 4-G Tabelle 4-170: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	601
Anhang 4-G Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	605
Anhang 4-G Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	608
Anhang 4-G Tabelle 4-173: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	611
Anhang 4-G Tabelle 4-174: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	614
Anhang 4-G Tabelle 4-175: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	617
Anhang 4-G Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	620
Anhang 4-G Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	623
Anhang 4-G Tabelle 4-178: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	626
Anhang 4-G Tabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	629

Anhang 4-G Tabelle 4-180: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	632
Anhang 4-G Tabelle 4-181: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	635
Anhang 4-G Tabelle 4-182: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	638
Anhang 4-G Tabelle 4-183: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	641
Anhang 4-G Tabelle 4-184: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	644
Anhang 4-G Tabelle 4-185: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	647
Anhang 4-G Tabelle 4-186: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	650
Anhang 4-G Tabelle 4-187: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	653
Anhang 4-G Tabelle 4-188: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	656
Anhang 4-G Tabelle 4-189: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	659
Anhang 4-G Tabelle 4-190: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	662

Anhang 4-G Tabelle 4-191: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	665
Anhang 4-G Tabelle 4-192: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	668
Anhang 4-G Tabelle 4-193: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	671
Anhang 4-G Tabelle 4-194: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	674
Anhang 4-G Tabelle 4-195: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante SOC: Gefäßerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	677
Anhang 4-G Tabelle 4-196: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	680
Anhang 4-G Tabelle 4-197: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	683
Anhang 4-G Tabelle 4-198: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Pruritus (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	686
Anhang 4-G Tabelle 4-199: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hautfissuren (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	689
Anhang 4-G Tabelle 4-200: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hautulkus (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	692
Anhang 4-G Tabelle 4-201: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	695
Anhang 4-G Tabelle 4-202: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hautläsion (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	698
Anhang 4-G Tabelle 4-203: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Akne (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	701

Anhang 4-G Tabelle 4-204: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Erythem (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	704
Anhang 4-G Tabelle 4-205: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Paronychie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	707
Anhang 4-G Tabelle 4-206: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Konjunktivitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	710
Anhang 4-G Tabelle 4-207: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Follikulitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	713
Anhang 4-G Tabelle 4-208: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	716
Anhang 4-G Tabelle 4-209: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Zellulitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	719
Anhang 4-G Tabelle 4-210: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Diarrhö (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	722
Anhang 4-G Tabelle 4-211: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Obstipation (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	725
Anhang 4-G Tabelle 4-212: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	728
Anhang 4-G Tabelle 4-213: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Übelkeit (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	731
Anhang 4-G Tabelle 4-214: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Erbrechen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	734
Anhang 4-G Tabelle 4-215: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	737
Anhang 4-G Tabelle 4-216: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	740
Anhang 4-G Tabelle 4-217: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	743

Anhang 4-G Tabelle 4-218: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Asthenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	746
Anhang 4-G Tabelle 4-219: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Ermüdung (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	749
Anhang 4-G Tabelle 4-220: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	752
Anhang 4-G Tabelle 4-221: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	755
Anhang 4-G Tabelle 4-222: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Ödem (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	758
Anhang 4-G Tabelle 4-223: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	761
Anhang 4-G Tabelle 4-224: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Appetit vermindert (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	764
Anhang 4-G Tabelle 4-225: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	767
Anhang 4-G Tabelle 4-226: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	770
Anhang 4-G Tabelle 4-227: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	773
Anhang 4-G Tabelle 4-228: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	776
Anhang 4-G Tabelle 4-229: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hyperamylasämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	779
Anhang 4-G Tabelle 4-230: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hyperurikämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	781
Anhang 4-G Tabelle 4-231: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Sturz (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	784

Anhang 4-G Tabelle 4-232: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	787
Anhang 4-G Tabelle 4-233: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	790
Anhang 4-G Tabelle 4-234: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	793
Anhang 4-G Tabelle 4-235: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	796
Anhang 4-G Tabelle 4-236: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	799
Anhang 4-G Tabelle 4-237: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	802
Anhang 4-G Tabelle 4-238: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	805
Anhang 4-G Tabelle 4-239: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Lipase erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	808
Anhang 4-G Tabelle 4-240: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Lungenembolie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	810
Anhang 4-G Tabelle 4-241: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Epistaxis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	813
Anhang 4-G Tabelle 4-242: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Muskelspasmen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	816
Anhang 4-G Tabelle 4-243: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	819
Anhang 4-G Tabelle 4-244: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Myalgie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	822
Anhang 4-G Tabelle 4-245: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	825

Anhang 4-G Tabelle 4-246: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Parästhesie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	828
Anhang 4-G Tabelle 4-247: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	831
Anhang 4-G Tabelle 4-248: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	834
Anhang 4-G Tabelle 4-249: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hypästhesie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	837
Anhang 4-G Tabelle 4-250: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	840
Anhang 4-G Tabelle 4-251: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Leukopenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	843
Anhang 4-G Tabelle 4-252: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	846
Anhang 4-G Tabelle 4-253: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	849
Anhang 4-G Tabelle 4-254: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hypotonie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	852
Anhang 4-G Tabelle 4-255: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	855
Anhang 4-G Tabelle 4-256: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Trockenes Auge (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	858
Anhang 4-G Tabelle 4-257: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Blepharitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	861
Anhang 4-G Tabelle 4-258: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Keratitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	864
Anhang 4-G Tabelle 4-259: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hämaturie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	866

Anhang 4-G Tabelle 4-260: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Dysurie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	869
Anhang 4-G Tabelle 4-261: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	872
Anhang 4-G Tabelle 4-262: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Krebs Schmerzen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	875
Anhang 4-G Tabelle 4-263: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	878
Anhang 4-G Tabelle 4-264: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Tiefe Venenthrombose (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	881
Anhang 4-G Tabelle 4-265: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	883
Anhang 4-G Tabelle 4-266: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	886
Anhang 4-G Tabelle 4-267: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	889
Anhang 4-G Tabelle 4-268: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	892
Anhang 4-G Tabelle 4-269: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	895
Anhang 4-G Tabelle 4-270: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	898
Anhang 4-G Tabelle 4-271: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Signifikante PT: Tiefe Venenthrombose (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	900
Anhang 4-H Tabelle 4-272: Anteile der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt, Studie MARIPOSA EMA-Datenschnitt.....	902
Anhang 4-H Tabelle 4-273: Signifikante Ergebnisse der bestätigten Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte unter Einbezug der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt	903

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Abbildung 4-3: Schematischer Überblick der Studienphasen der Studie MARIPOSA.....	118
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	130
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	135
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	136
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	137
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt....	138
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	139
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	140
Abbildung 4-11: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	149
Abbildung 4-12: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt....	151
Abbildung 4-13: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt....	153
Abbildung 4-14: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	155
Abbildung 4-15: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt....	157
Abbildung 4-16: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt....	159

Abbildung 4-17: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	161
Abbildung 4-18: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	163
Abbildung 4-19: Verlaufsgraphik für <i>NSCLC-SAQ - Husten</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	174
Abbildung 4-20: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ - Schmerz</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	176
Abbildung 4-21: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ - Dyspnoe</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	178
Abbildung 4-22: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ - Fatigue</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	180
Abbildung 4-23: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ - Appetitverlust</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	182
Abbildung 4-24: Verlaufswerte für <i>NSCLC-SAQ - Gesamtscore</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	184
Abbildung 4-25: Verlaufsgraphik für <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	195
Abbildung 4-26: Verlaufsgraphik für <i>PGIS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	205
Abbildung 4-27: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	216
Abbildung 4-28: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	218
Abbildung 4-29: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	220
Abbildung 4-30: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	222
Abbildung 4-31: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	224
Abbildung 4-32: Verlaufsgraphik für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	226
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	288

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	291
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Intrakranielles Progressionsfreies Überleben</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	294
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Intrakranielle Dauer des Ansprechens (BICR)</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt	298
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	301
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)</i> , Kategorie <65 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	329
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)</i> , Kategorie ≥ 65 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	330
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)</i> , Kategorie <65 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	332
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)</i> , Kategorie ≥ 65 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt.....	333
Abbildung 4-42: Patientenfluss der Studie MARIPOSA für den Datenschnitt zum 13. Mai 2024.....	453

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body-Mass-Index
cEGFR	Common EGFR mutation
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPI	Critical Path Initiative
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Forms
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D VAS	European Quality of Life-5 Dimension Visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
Exon-19-Del	Exon-19-Deletion
Exon-21-L858R-Sub	Exon-21-L858R-Substitutionsmutation
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interactive Web Response System

Abkürzung	Bedeutung
LTE	Langzeit-Extensionsphase
MCID	Minimal clinically important difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MET	Mesenchymal Epithelial Transitionfaktor
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
NSCLC-SAQ	NSCLC Symptom Assessment Questionnaire
OLE	Open-Label-Extensionsphase
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrate (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PFS2	PFS After the First Subsequent Therapy
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patient-reported Outcomes
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTSP	Time to Symptomatic Progression

Abkürzung	Bedeutung
TTST	Time to Subsequent Therapy
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Lazertinib (Lazcluze®) in Kombination mit Amivantamab als Erstlinientherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) gegenüber der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet werden.

Modul 4 beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens einer Kombinationstherapie von Lazertinib mit Amivantamab zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Exon-19-Deletionen (Exon-19-Del) oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (Exon-21-L858R-Sub) des EGFR im Vergleich zur durch den G-BA definierten zVT. Die durch den G-BA bestimmte zVT für die Behandlung wurde folgendermaßen benannt:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)

oder

- Osimertinib

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und präsentiert im Folgenden die Daten zum vorliegenden Anwendungsgebiet.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trial Information System (CTIS) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien im Anwendungsgebiet von Amivantamab, die für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanter Endpunkte, Studiendesign und weitere festgelegt. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2. Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, die alle Einschlusskriterien erfüllen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab im Sinne von § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie MARIPOSA (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab, NCT04487080) bewertet. Die Studie MARIPOSA ist eine multizentrische, teil-verblindete, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie.

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

Die Studie MARIPOSA wird anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben. Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie MARIPOSA wird gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (1). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan, der Studienbericht, die Studienpublikation und die Angaben in Studienregistern zur Studie MARIPOSA.

Die methodische Qualität (Anhang 4-F) wird auf

- Studienebene (Verzerrungspotential nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte) und
- Endpunktebene (Verzerrungspotential je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention to treat-(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte) bewertet.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich zur zVT Osimertinib bewertet.

Folgende Endpunkte werden in der Studie MARIPOSA erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Zeit bis zur symptomatischen Progression (Time to Symptomatic Progression, TTSP)
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen
- Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ)
- European Quality of Life-5 Dimension Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)
- Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Verträglichkeit

- Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE $\geq$ Grad 3)
- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen
- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
 - Infusionsbedingte Reaktionen (nur im Interventionsarm gemessen)
 - Venöse thromboembolische Ereignisse
 - Hautausschlag
 - Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung

Ergänzend dargestellte Endpunkte

- Tumoransprechen
 - Allgemeine Ansprechrates (Overall Response Rate)
 - Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
- Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Subsequent Therapy)
- Intrakranielles progressionsfreies Überleben (intracranial PFS)
- Intrakranielles Tumoransprechen
 - Intrakranielle allgemeine Ansprechrates (Overall Response Rate)
 - Intrakranielle Dauer des Ansprechens (intracranial Duration of Response)
- Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie (Progression-free Survival After the First Subsequent Therapy, PFS2)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu der durch den G-BA definierten zVT Osimertinib ergibt sich im Anwendungsgebiet aus den Ergebnissen der Studie MARIPOSA entlang den erhobenen patientenrelevanten Endpunkten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Gesamtpopulation der Studie MARIPOSA herangezogen. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit zum EMA-Datenschnitt vom 13. Mai 2024 berichtet. Zudem wird weitere Evidenz zur Einordnung der Ergebnisse im Rahmen der Studien SKIPPirr (2), PALOMA-3 (3), PALOMA-2 (4) und COCOON diskutiert (5).

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie MARIPOSA

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MARIPOSA (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zum EMA-Datenschnitt (13.05.2024) ^a
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität
Gesamtüberleben
Median: NA vs. 37,32 Monate; HR=0,77 [0,62; 0,96]; p=0,0189
Morbidität
Zeit bis zur symptomatischen Progression
Median: NA vs. NA; HR=0,60 [0,46; 0,79]; p=0,0002 25% Quantil: 36,0 vs. 17,5 Monate
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Appetitverlust RR=0,71 [0,51; 0,996]; p=0,0473
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Diarrhoe RR=0,42 [0,27; 0,68]; p=0,0003
NSCLC-SAQ
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6: Appetitverlust RR=0,76 [0,58; 0,997]; p=0,0474
EQ-5D VAS
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
PGIS
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Physische Funktion RR=1,32 [1,00; 1,73]; p=0,0492
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Rollenfunktion RR=1,61 [1,25; 2,08]; p=0,0003

Sicherheit und Verträglichkeit
Jegliche UE
RR=1,01 [0,999; 1,02]; p=0,0833
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
RR=1,60 [1,43; 1,78]; p<0,0001
Schwerwiegende UE
RR=1,35 [1,16; 1,56]; p<0,0001
UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen
RR: 2,61 [2,04; 3,35]; p<0,0001
UE, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen
RR=1,09 [0,81; 1,48]; p=0,5639
UE von besonderem Interesse
<u>Infusionsbedingte Reaktionen</u> (nur im Interventionsarm gemessen) Schwere UE (Grad ≥3): 6,4% vs. 0% (27/421 vs. 0/428) Schwerwiegende UE: 2,1% vs. 0% (9/421 vs. 0/428)
<u>Venöse thromboembolische Ereignisse</u> Schwere UE (Grad ≥3): RR: 3,06 [1,80; 5,21]; p<0,0001 Schwerwiegende UE: RR: 2,995 [1,73; 5,20]; p<0,0001
<u>Hautausschlag</u> Schwere UE (Grad ≥3): RR: 30,57 [11,35; 82,40]; p<0,0001 Schwerwiegende UE: 3,6% vs. 0% (15/421 vs. 0/428)
Für die UE von besonderem Interesse Interstitielle Lungenerkrankung liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf Ebene der schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor.
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT
<u>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u> Schwere UE (Grad ≥3) RR: 18,81 [8,89; 39,80]; p<0,0001 Schwerwiegende UE: 3,6% vs. 0% (15/421 vs. 0/428)
<u>PT Ausschlag</u> , Schwere UE (Grad ≥3) RR: 23,52 [7,43; 74,50]; p<0,0001
<u>PT Dermatitis akneiform</u> , Schwere UE (Grad ≥3) 9,0% vs. 0% (38/421 vs. 0/428)

<u>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 2,75 [1,99; 3,80]; $p < 0,0001$ Schwerwiegende UE: RR: 1,47 [1,02; 2,11]; $p = 0,0370$ <u>PT Paronychie</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 24,20 [5,98; 97,96]; $p < 0,0001$
<u>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> <u>PT Lungenembolie</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 3,09 [1,62; 5,88]; $p = 0,0006$ Schwerwiegende UE: RR: 2,52 [1,26; 5,04]; $p = 0,0090$ <u>PT Dyspnoe</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 0,43 [0,19; 0,97]; $p = 0,0420$
<u>SOC Untersuchungen</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 1,62 [1,11; 2,36]; $p = 0,0122$ <u>PT Alaninaminotransferase erhöht</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 2,97 [1,41; 6,23]; $p = 0,0041$
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 2,03 [1,35; 3,04]; $p = 0,0007$ <u>PT Hypoalbuminämie</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) 5,7% vs. 0% (24/421 vs. 0/428) <u>PT Hypokaliämie</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 4,65 [1,36; 15,84]; $p = 0,0141$ <u>PT Hypokalzämie</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) 2,4% vs. 0% (10/421 vs. 0/428)
<u>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 6,69 [3,06; 14,62]; $p < 0,0001$ Schwerwiegende UE: RR: 2,78 [1,41; 5,48]; $p = 0,0031$ <u>PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (nur im Interventionsarm gemessen)</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) 6,4% vs. 0% (27/421 vs. 0/428)
<u>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 2,22 [1,29; 3,81]; $p = 0,0039$ Schwerwiegende UE: RR: 2,06 [1,04; 4,07]; $p = 0,0385$

<u>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 1,89 [1,13; 3,16]; p=0,0157 Schwerwiegende UE RR: 2,59 [1,21; 5,58]; p=0,0148
<u>SOC Gefäßerkrankungen</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 1,77 [1,02; 3,06]; p=0,0415 Schwerwiegende UE: RR: 3,02 [1,37; 6,64]; p=0,0060
<u>PT Tiefe Venenthrombose</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 6,09 [1,37; 27,09]; p=0,0177 Schwerwiegende UE RR: 6,08 [1,36; 27,15]; p=0,0181
a: Zum Teil liegen in einem Behandlungsarm bei den SOC und PT Endpunkten keine Ereignisse vor. In der Tabelle werden solche SOC und PT dargestellt, für die sich bei Anwendung einer Nullzellenkorrektur (Referenz) ein signifikanter p-Werte ergäbe (6). Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention-to-treat; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom handelt es sich grundsätzlich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der sich die Patienten bereits in einem palliativen Therapiestadium befinden. Die EGFR aktivierenden Exon-19del oder Exon 21 L858R-Mutationen zählen innerhalb der EGFR-Mutationen zu den „Common Mutations“ (cEGFR). Auch wenn für Patienten mit diesen Mutationen in den letzten Jahren Behandlungsfortschritte durch zielgerichtete Therapien erreicht werden konnten, bestehen durch schwer zu behandelnde Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen weiterhin Herausforderungen bei der langfristigen Krankheitskontrolle. Mindestens ein Viertel der Patienten versterben, bevor sie die zweite Behandlungslinie erreichen und ebenfalls nur ein Viertel der Patienten mit cEGFR Mutationen leben nach ihrer Diagnose noch länger als fünf Jahre (7, 8).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie MARIPOSA auf Basis des EMA-Datenschnittes vom 13. Mai 2024 ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,77 (95%-KI [0,62; 0,96]; p=0,0189). Demnach verringert eine Therapie mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 23% im Vergleich zu Osimertinib. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 31,1 Monaten waren insgesamt 142 (33,1%) Todesfälle im Interventionsarm mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab sowie 177 (41,3%) Todesfälle im Kontrollarm unter Osimertinib zu verzeichnen.

Das Mediane Überleben beträgt im Kontrollarm unter Osimertinib 37,3 Monate, wohingegen es im Interventionsarm unter Lazertinib in Kombination mit Amivantamab noch nicht erreicht ist. Der finale Datenschnitt der Studie MARIPOSA wurde am 4. Dezember 2024 durchgeführt. Die Daten werden zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch ausgewertet. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib ist im finalen Datenschnitt statistisch signifikant (9).

Der in der Studie MARIPOSA gezeigte, statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben demonstriert die Effektivität der Therapieintensivierung durch Lazertinib in Kombination mit Amivantamab. Patienten, die mit der Kombination aus Lazertinib und Amivantamab behandelt werden, entwickeln dabei signifikant weniger komplexe Mesenchymal Epithelial Transitionsfaktor (MET)- und EGFR-spezifische Resistenzmechanismen als unter einer Behandlung mit Osimertinib. Auch das Auftreten der besonders schwer zu behandelnden TP53 Resistenzmutationen ist unter der Kombination aus Lazertinib und Amivantamab niedriger als unter einer Therapie mit Osimertinib, ohne dass ein vermehrtes Auftreten von histologischen Transformationen in ein kleinzelliges Lungenkarzinom beobachtet wurde (10). Die Verhinderung solcher in Folge schwer zu therapierender Resistenzmutationen unterstreicht durch die Erhaltung weiterer Therapieoptionen, den Vorteil von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab als effektive und lebensverlängernde Erstlinientherapie.

Morbidität

Zeit bis zur symptomatischen Progression

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression ein primäres Therapieziel bei der Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* erfasst im Erkrankungsverlauf absehbar auftretende, für die Patienten mit hohem Leidensdruck assoziierte relevante Lungenkarzinom-spezifische Symptome sowie symptomatische Komplikationen. Dazu zählen unter anderem Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten, Fatigue und Kachexie (11). Die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* stellt für Patienten die Zeit dar, in der sie sich in einer stabilen Phase der Erkrankung befinden, bevor sich die Symptome des Lungenkarzinoms so bedeutend verschlechtern, dass der Einsatz von weiteren Interventionen oder eine Anpassung der Therapie erforderlich ist.

Für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Hazard Ratio von 0,60 (95%-KI [0,46; 0,79]; $p=0,0002$). Demnach verringert Lazertinib in Kombination mit Amivantamab das Risiko, eine symptomatische Progression zu erleiden, statistisch signifikant um 40% im Vergleich zu Osimertinib. Die mediane *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird zum EMA-Datenschnitt in keinem der Studienarme erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantil zeigt sich für den Kontrollarm unter Osimertinib eine Zeit ohne symptomatische Progression von 17,5 Monaten. Im Interventionsarm unter Lazertinib in Kombination mit Amivantamab liegt die Zeit ohne symptomatische Progression bei 36,0 Monaten.

Zum 25%-Quantil kann für Patienten, die die Kombination aus Lazertinib und Amivantamab erhalten, eine relevante krankheitsbezogene Symptomatik damit bereits ca. 19 Monate bzw. mehr als 1,5 Jahre hinausgezögert werden.

Die in der Studie MARIPOSA bereits erzielte Verlängerung der Zeit ohne krankheitsspezifische Symptome, die von so einer Schwere derart sind, dass sie einer Intervention bedürfen, ist im Kontext der Schwere der Erkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und cEGFR Mutationen zu betrachten. Für die Patienten im Anwendungsgebiet bedeutet der beschriebene Vorteil in der Zeit bis zur symptomatischen Progression eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung, die dazu beiträgt, dass Patienten ein von der Erkrankung weitgehend unbeeinträchtigtes Leben gestalten können.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die *Bestätigte Verschlechterung* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt bei der Auswertung der Symptomskala *Appetitverlust* ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem relativen Risiko von 0,71 (95%-KI [0,51; 0,996]; $p=0,0473$) zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Auch für die Symptomskala *Diarrhoe* zeigt sich in der Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem relativen Risiko von 0,42 (95%-KI [0,27; 0,68]; $p=0,0003$) zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Die Auswertungen der *bestätigten Verschlechterung* der anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

NSCLC-SAQ

Für die *Bestätigte Verschlechterung* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt bei der Auswertung der Symptomskala *Appetitverlust* ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem relativen Risiko von 0,76 (95%-KI [0,58; 0,997]; $p=0,0474$) zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Der statistisch signifikante Vorteil in der Symptomskala *Appetitverlust* des NSCLC-SAQ ist konsistent mit dem ebenfalls in der Symptomskala *Appetitverlust* des EORTC QLQ-C30 gezeigten statistisch signifikanten Vorteil in der *bestätigten Verschlechterung* von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib.

Die Auswertungen der *bestätigten Verschlechterung* der anderen Symptomskalen des NSCLC-SAQ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

EQ-5D VAS

Für die *bestätigte Verschlechterung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

PGIS

Für die *bestätigte Verschlechterung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Ergänzend werden die klinisch relevanten Endpunkte zum *Tumoransprechen*, die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, das *intrakranielle progressionsfreie Überleben*, das *intrakranielle Tumoransprechen* und das *progressionsfreie Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* dargestellt.

Für die *Dauer des Ansprechens* und die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* zeigt sich jeweils ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib.

Zusammenfassung Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität demonstriert die vorliegende Evidenz angesichts der bedeutenden Verzögerung von schwerwiegenden Symptomen und symptomatischen Komplikationen, insbesondere durch die signifikante Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Unter Berücksichtigung der Schwere der durch ein Lungenkarzinom verursachten Symptomatik hat die Verhinderung von absehbar auftretenden und interventionsbedürftigen Symptomen der Erkrankung, die mit einem hohen Leidensdruck assoziiert sind, für die Patienten eine besondere Bedeutung.

Der beschriebene Vorteil einer Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab als zielgerichtete Therapie wird durch die robusten und konsistenten Vorteile in der bestätigten Verschlechterung der patientenberichteten Symptomverschlechterung bei *Appetitverlust* (EORTC QLQ-C30 und NSCLC-SAQ) und *Diarrhoe* (EORTC QLQ-C30) unterstrichen. Es ist zu berücksichtigen, dass die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse mit einer Zensierung solcher Patienten, die zum letzten Beobachtungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung zeigen, eine konservative Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab darstellen. Gestützt werden diese Ergebnisse auch durch die klinisch relevanten ergänzend dargestellten Endpunkte der *Dauer des Ansprechens* und der *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, bei welchen sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab zeigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Für die *Bestätigte Verschlechterung* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt bei der Auswertung der Lebensqualitätsskala *Physische Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem relativen Risiko von 1,32 (95%-KI [1,00; 1,73]; $p=0,0492$) zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Auch für die Lebensqualitätsskala der *Rollenfunktion* zeigt sich in der Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem relativen Risiko von 1,61 (95%-KI [1,25; 2,08]; $p=0,0003$) zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Die Auswertungen der *bestätigten Verschlechterung* der anderen Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 zur *emotionalen* und *sozialen Funktion* zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Es ist zu berücksichtigen, dass die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse mit einer Zensierung solcher Patienten, die zum letzten Beobachtungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung zeigen, eine konservative Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab darstellen.

Die statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib in den Lebensqualitätsskalen der *Physischen Funktion* und der *Rollenfunktion* sind primär auf das intensivere Behandlungsregime der Kombinationstherapie zurückzuführen, in der Amivantamab intravenös mit Lazertinib in oraler Darreichungsform kombiniert wird. Die Patienten im Kontrollarm unter Osimertinib, welches als TKI der dritten Generation genau wie Lazertinib in oraler Darreichungsform verabreicht wird, erhalten dabei keine Infusion. Der zusätzliche Aufwand und die damit verbundene Belastung, regelmäßig Infusionen zu erhalten, können sich potenziell auf die *physische Funktion* und die *Rollenfunktion* der Patienten auswirken und geben einen Anhaltspunkt zu den wahrgenommenen Beeinträchtigungen in der Lebensqualität im Vergleich zu einer oralen Therapie.

Sicherheit und Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt jegliche unerwünschten Ereignisse werden ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich für *jegliche unerwünschten Ereignisse* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Das Relative Risiko beträgt 1,01 (95%-KI [0,999; 1,02]; $p=0,0833$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 1,60 (95%-KI [1,43; 1,78]; $p < 0,0001$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 1,35 (95%-KI [1,16; 1,56]; $p < 0,0001$).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 2,61 (95%-KI [2,04; 3,35]; $p < 0,0001$).

Für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen

Für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen* lassen sich zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population für *jegliche unerwünschte Ereignisse* (65,1% vs. 0% (274/421 vs. 0/428)), *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* (6,4% vs. 0% (27/421 vs. 0/428)) und *schwerwiegende UE* (2,1% vs. 0% (9/421 vs. 0/428)) keine relativen Risiken berechnen. Infusionsbedingte Reaktionen wurden nur im Interventionsarm gemessen. Unter der alleinigen oralen Gabe von Osimertinib, treten im Kontrollarm keine infusionsbedingten Reaktionen auf.

Bereits während der Durchführung der Studie MARIPOSA wurden durch Johnson & Johnson relevante und die Verträglichkeit von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab verbessernde Maßnahmen des Therapiemanagements identifiziert. Um evidenzbasierte Empfehlungen für die Patienten und behandelnden Ärzte aussprechen zu können, wurden daraufhin mehrere klinische, zum Teil vergleichende Studien initiiert, in denen diese Maßnahmen zur Therapieoptimierung untersucht wurden (5, 12-14).

Der in der von Johnson & Johnson initiierten Phase-2-Studie SKIPPirr untersuchte prophylaktische Einsatz von oralem Dexamethason ermöglicht eine deutliche Reduzierung der Anzahl auftretender jeglicher infusionsbedingter Reaktionen von 65,1% (in der Studie MARIPOSA) auf 22,5%, ohne dass dadurch neue Verträglichkeitssignale bedingt wurden. Zusätzlich kann die Gabe von prophylaktischen Dexamethason auch die Schwere der verbleibenden infusionsbedingten Reaktionen und somit die Infusionsdauer von Amivantamab verringern, sodass Patienten, die intravenös mit Amivantamab behandelt werden, insgesamt eine verkürzte und weniger belastende Behandlungszeit im klinischen Umfeld erfahren können (13).

In Zukunft ist zudem zu erwarten, dass Patienten neben der intravenösen Darreichungsform auch von einer subkutanen Darreichungsform von Amivantamab profitieren können. Unter der subkutanen Darreichungsform von Amivantamab, die in der Studie PALOMA-3 untersucht wurde und deren Verfügbarkeit in der ersten Jahreshälfte 2025 antizipiert wird, konnten jegliche injektionsbezogene Reaktionen nur bei 13% der Patienten im subkutanen-Studienarm beobachtet werden (12).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse

Es zeigt sich für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 3,70 (95%-KI [2,74; 4,99]; $p < 0,0001$). Auch für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* (Relatives Risiko von 3,06 (95%-KI [1,80; 5,21]; $p < 0,0001$)) und *schwerwiegende UE* (Relatives Risiko von 2,995 (95%-KI [1,73; 5,20]; $p < 0,0001$)) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib.

In der Studie MARIPOSA erhielt ein Großteil der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des venösen thromboembolischen Ereignissen keine Antikoagulation. Dies ist insbesondere auf die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch nicht ausgesprochene Empfehlung einer (prophylaktischen) Antikoagulation zurückzuführen (15). In der von Johnson & Johnson initiieren und bereits im Rahmen der infusionsbedingten Ereignisse aufgeführten Studie PALOMA-3 wurden die subkutane und intravenöse Darreichungsform von Amivantamab verglichen und zusätzlich auch die prophylaktische Gabe von Antikoagulation in beiden Studienarmen untersucht. Dabei erhielten 80% der Patienten in der Studie PALOMA-3 sowohl im subkutanen Studienarm als auch im intravenösen Studienarm eine viermonatige prophylaktische Antikoagulation. Während die Rate jeglicher VTE (Venöse Thromboembolie) in der Studie MARIPOSA im Interventionsarm noch bei 38,7% lag, konnte sie unter Anwendung der empfohlenen prophylaktischen Antikoagulation in der Studie PALOMA-3 deutlich auf 7% (subkutane Applikation) bzw. 12% (intravenöse Applikation) gesenkt werden (12). Auf Basis der in der Studie PALOMA-3 erfolgreich generierten Evidenz, wurden die Fachinformationen von Lazertinib und Amivantamab um eine Empfehlung für den Einsatz prophylaktischer Antikoagulation erweitert, um ein in der Versorgung optimiertes Therapiemanagement zu gewährleisten (16, 17).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Es zeigt sich für *jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 1,79 (95%-KI [1,62; 1,98]; $p=0,0001$). Auch für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 30,57 (95%-KI [11,35; 82,40]; $p<0,0001$). Für *schwerwiegende UE* (3,6% vs. 0% (15/421 vs. 0/428)) lässt sich kein Relatives Risiko berechnen.

Das Auftreten von Hautausschlag ist unter Amivantamab-Therapie bekannt und wird sowohl in der Fachinformation als auch im Risk Management Plan berücksichtigt (16, 18). Nebenwirkungen, die die Haut und das Unterhautzellgewebe betreffen, gelten bei Arzneimitteln, die den EGFR-Rezeptor inhibieren, als typisch, wenngleich der dahinterliegende Mechanismus noch nicht komplett erforscht ist (19). Unter Berücksichtigung erster Ergebnisse aus Phase 1-2 Studien zu Amivantamab wurden bereits früh Maßnahmen definiert, die hautbezogene unerwünschte Ereignisse wie den Hautausschlag verbessern. Diese Empfehlungen beinhalten Hinweise zur Verwendung von Schutzkleidung und UVA/UVB Breitband-Sonnenschutzmittel sowie einer eingeschränkten Aussetzung von Sonnenlicht, und wurden auch in der Studie MARIPOSA bereits umgesetzt. Darüber hinaus wurden in der aktualisierten Fachinformation zusätzliche Maßnahmen für den Umgang mit Hautausschlag in der Versorgung definiert, um den behandelnden Ärzten beim prophylaktischen und reaktiven Nebenwirkungsmanagement effektive und leicht umsetzbare Empfehlungen geben zu können (16, 18). Diese Empfehlungen basieren auf Erfahrungen mit anderen gegen EGF gerichteten Antikörpern und wurden in Anlehnung an die im Studienprotokoll der von Johnson & Johnson initiierten Phase-2 Studie COCOON definierten Maßnahmen zum erweiterten dermatologischen Therapiemanagement zum Umgang mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab in die Fachinformation aufgenommen (5). Hiervon umfasst sind prophylaktische orale Antibiotika, eine nicht komedogene Feuchtigkeitscreme, eine topische Antibiotika Lotion sowie eine antibakterielle Waschlotion, um Hautinfektionen und -irritationen am Körper und an der Kopfhaut zu verhindern und zu lindern und das Risiko von Infektionen an Händen und Füßen zu minimieren. Abschließende Ergebnisse der Studie COCOON werden für 2025 erwartet (5).

Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse***SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes***

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib.

Für die *PT Ausschlag* und *Dermatitis akneiform* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Die auftretenden Reaktionen der Haut und des Unterhautgewebes sind in der Regel auf die durch Amivantamab gestärkte Blockade des EGFR zurückzuführen. Wie zuvor aufgeführt, wurden die im Protokoll der Studie COCOON definierten zusätzlichen Maßnahmen zum Hautmanagement bereits in die Fachinformationen aufgenommen (5, 16, 18). Zur Behandlung des *Ausschlags* und der *Dermatitis akneiform* werden explizit nicht-komedogene Feuchtigkeitscremes sowie prophylaktische orale Antibiotika empfohlen. Diese effektiven und leicht umsetzbaren Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement der Haut können das Auftreten und die Schwere von hautbezogenen Ereignissen wie *Ausschlag* und *Dermatitis akneiform* in der Versorgungsrealität verringern (20).

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Für die *PT Paronychie* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Analog zu den Reaktionen der Haut und des Unterhautgewebes sind auch die Entzündungen des Nagelbetts, die sich in der Studie MARIPOSA noch in der gehäuften Beobachtung der *PT Paronychie* zeigen auf die verstärkte EGFR-Blockade zurückzuführen. Zur Verhinderung von Paronychie in der Versorgungsrealität, wird explizit die im Protokoll der Studie COCOON definierte und bereits in der Fachinformation aufgeführte Nutzung einer antibakteriellen Waschlotion (Chlorhexidin-Lösung) an den Händen und Füßen empfohlen (5, 16, 18).

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Innerhalb der *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* zeigt sich in der Studie MARIPOSA zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *PT Lungenembolie* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Das Auftreten der *PT Lungenembolie* kann in Zusammenhang mit den unter Lazertinib und Amivantamab in der Studie MARIPOSA gehäuft auftretenden VTE gebracht werden. Der bereits zuvor aufgeführte und in der Studie PALOMA-3 untersuchte Einsatz von prophylaktischer Antikoagulation kann das Auftreten von VTE deutlich verringern (12). Diese bereits in der Fachinformation aufgenommene Empfehlung optimiert das Therapiemanagement unter Lazertinib in Kombination mit Amivantamab und kann so auch das Auftreten von VTE bezogenen PT wie der *Lungenembolie* in der Versorgungsrealität verhindern.

Zusätzlich zeigt sich ein statistisch signifikant verringertes Auftreten von Ereignissen in der PT *Dyspnoe* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. In beiden Studienarmen tritt Dyspnoe als *schweres unerwünschtes Ereignis (Grad ≥ 3)* in weniger als 5% aller Patienten auf.

SOC Untersuchungen

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Untersuchungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Für die PT *Alaninaminotransferase erhöht* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Die in der *SOC Untersuchung* mit 5,7% im Interventionsarm auftretende PT *Alaninaminotransferase erhöht* ist den unter der *SOC Untersuchung* zusammengefassten Laborparametern bzw. den Leberwerten zuzuordnen und steht nicht spezifisch mit den Wirkmechanismen von Amivantamab oder Lazertinib in Verbindung.

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Für die PT *Hypoalbuminämie*, *Hypokaliämie* und *Hypokalzämie* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Die PT *Hypoalbuminämie*, *Hypokaliämie* und *Hypokalzämie* sind erniedrigte Laborparameter. Insbesondere die *Hypoalbuminämie* ist dabei auf die durch Amivantamab induzierte MET-Inhibition zurückzuführen. Die PT *Hypokaliämie* und *Hypokalzämie* stehen in keinem direkten Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Amivantamab und treten mit Anteilen von unter 4% auch im Interventionsarm nur selten als *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* auf.

SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Für die nur im Interventionsarm gemessene PT *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab.

Wie bereits zuvor aufgeführt, zeigen die Ergebnisse der Phase-2 Studie SKIPPIrr, dass das Risiko für *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion* durch den prophylaktischen Einsatz von oralem Dexamethason gesenkt werden kann. Die Studienautoren empfehlen diese vorbeugende Maßnahme als eine effektive Strategie zur Verhinderung von *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion* (13). In der Studie PALOMA-3 konnten jegliche injektionsbezogene Reaktionen zudem nur bei 13% der Patienten im subkutanen-Studienarm beobachtet werden (12).

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Die in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* erfassten Ereignisse sind zum Teil auf die verstärkte EGFR-Blockade durch Lazertinib und Amivantamab zurückzuführen.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Die *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* tritt im Rahmen der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* im Interventionsarm bei weniger als 10% der Patienten auf.

SOC Gefäßerkrankungen

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Gefäßerkrankungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Für die *PT Tiefe Venenthrombose* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Sowohl die *SOC Gefäßerkrankungen* als auch die gehäuft auftretende *PT Tiefe Venenthrombose* können den unter Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gehäuft auftretenden VTE zugeordnet werden. Wie bereits aufgeführt, können VTE unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie PALOMA-3, durch den Einsatz von prophylaktischer Antikoagulation auf ein Niveau von ca. 10% gesenkt werden (12).

Zusammenfassung der Sicherheit und Verträglichkeit

Das in der Studie MARIPOSA gezeigte Nebenwirkungsprofil der Kombination aus Lazertinib und Amivantamab umfasst primär EGFR- und MET-bezogene unerwünschte Ereignisse wie Hautausschlag und Dermatitis Akneiform (EGFR-bezogen), vaskuläre bzw. VTE bezogene Ereignisse sowie Ereignisse, die infusionsbezogenen Reaktionen zuzuordnen sind. Die beobachteten und zuvor beschriebenen Nachteile sind dabei insbesondere auf die Intensivierung der Therapie durch einen gemeinsamen Einsatz von Lazertinib und Amivantamab zurückzuführen.

Bereits während der Durchführung der Studie MARIPOSA wurden durch Johnson & Johnson relevante und die Verträglichkeit von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab verbessernde Maßnahmen des Therapiemanagements identifiziert. Um evidenzbasierte Empfehlungen für die Patienten und behandelnden Ärzte aussprechen zu können, wurden die zuvor bereits aufgeführten Studien SKIPPirr, COCOON, PALOMA-2 und PALOMA-3 initiiert, in denen diese Maßnahmen zur Therapieoptimierung untersucht wurden (2-5). Unter Berücksichtigung der durch Johnson & Johnson zusätzlich generierten Evidenz, wurden Empfehlungen zum Therapiemanagement abgeleitet, die bereits im Rahmen der aktuellen Fachinformationen von Lazertinib und Amivantamab sowie im Risk-Management-Plan Berücksichtigung finden (16-18). Dazu gehören ein erweitertes Haut-Management sowie eine prophylaktische Antikoagulation und Dexamethason-Gabe (5, 12-14). Diese zusätzlichen, zum Teil bereits etablierten Maßnahmen, verbessern die Verträglichkeit von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab, sodass das Therapieregime in der Versorgung besser gehandhabt werden kann.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie MARIPOSA zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau

Für die betroffenen Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet stellt das fortgeschrittene Lungenkarzinom grundsätzlich eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einem erwartbaren symptomatischen Verlauf dar, bei der sich die Patienten bereits in einem palliativen Therapiestadium befinden. Die EGFR aktivierenden Exon-19del oder Exon-21-L858R-Mutationen zählen innerhalb der EGFR-Mutationen zu den „Common Mutations“ (cEGFR).

Auch wenn für Patienten mit diesen Mutationen in den letzten Jahren Behandlungsfortschritte durch zielgerichtete Therapien erreicht werden konnten, bestehen durch schwer zu behandelnde Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von ZNS-Metastasen weiterhin Herausforderungen bei der langfristigen Krankheitskontrolle. Mindestens ein Viertel der Patienten versterben, bevor sie die zweite Behandlungslinie erreichen und ebenfalls nur ein Viertel der Patienten mit cEGFR Mutationen leben nach ihrer Diagnose noch länger als fünf Jahre (7, 8). Vor diesem Hintergrund ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der Erhalt eines stabilen, möglichst schmerz- und komplikationsfreien Erkrankungsstadiums ein wesentliches Behandlungsziel. Dabei ist insbesondere die Reduktion von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen und symptomatischen Komplikationen wie Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten, Fatigue und Kachexie als Teil der Nutzenkategorie Morbidität für die Patienten von großer Relevanz und Bedeutung.

Mit der Kombination des bispezifischen (EGFR und MET) Antikörpers Amivantamab mit dem Drittgenerations-EGFR-TKI Lazertinib liegt erstmalig ein innovatives und effektives Behandlungsregime vor, welches das Gesamtüberleben von Patienten im Anwendungsgebiet gegenüber Osimertinib, dem aktuellen Versorgungsstandard, statistisch signifikant verlängert und damit eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie empfiehlt Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im gesamten Anwendungsgebiet (21).

In der Kategorie Morbidität liegt durch die Verhinderung von absehbar auftretenden und interventionsbedürftigen Symptomen der Erkrankung ein patientenrelevanter Vorteil von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* vor. Konsistent dazu zeigen die robusten und signifikanten Vorteile in den patientenberichteten Endpunkten der bestätigten Symptomverschlechterung für *Appetitverlust* (EORTC QLQ-C30 und NSCLC-SAQ) und *Diarrhoe* (EORTC QLQ-C30) den therapielevanten Nutzen von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab, um die für Patienten besonders belastende Symptomatik abzuschwächen bzw. relevant zu vermeiden. Die beschriebenen Vorteile bedeuten für die Patienten eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Sowohl in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch der Kategorie der Verträglichkeit zeigen sich in der Studie MARIPOSA Nachteile für das effektivere, jedoch auch gleichzeitig intensivere Behandlungsregime aus Lazertinib und Amivantamab. Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten und bereits in die Fachinformation aufgenommenen Maßnahmen, können behandelnde Ärzte das Verträglichkeitsprofil und damit auch die Lebensqualität von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab verbessern, sodass das Therapieregime besser gehandhabt und in der klinischen Praxis etabliert werden kann.

In der **Gesamtschau** der Ergebnisse kann unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung im Vergleich von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten im Anwendungsgebiet ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zu Osimertinib zeigt sich durch die Intensivierung der Therapie eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Gesamtüberleben sowie in im Anwendungsgebiet zentralen, patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen, bisher ungedeckten medizinischen Bedarf an einer hocheffektiven, lebensverlängernden und symptomkontrollierenden Behandlung.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Fragestellung

Modul 4 beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens einer Kombinationstherapie von Lazertinib mit Amivantamab gegenüber einer Osimertinib-Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub, Erstlinientherapie.

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub in der ersten Behandlungslinie.

Intervention

Die in diesem Nutzendossier zu bewertende Intervention ist der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Lazertinib in Kombination mit dem bispezifischen EGFR- und cMET-Antikörper Amivantamab. Die dabei verabreichten Dosierungen der Einzelsubstanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation beschriebenen Dosierungen.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Amivantamab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm Johnson & Johnson am 13. Dezember 2023 nach § 8 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2023-B-264) (22).

Die durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des EGFR in der ersten Behandlungslinie wurde folgendermaßen benannt:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)
- oder*
- Osimertinib

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und präsentiert im Folgenden die Daten zum vorliegenden Anwendungsgebiet.

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse auf Grundlage der in der Studie MARIPOSA erhobenen klinischen Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1)

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS)
- **Morbidität**
 - Zeit bis zur symptomatischen Progression (Time to Symptomatic Progression, TTSP)
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen
 - Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ)
 - European Quality of Life-5 Dimension Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)
 - Patient Global Impression of Severity (PGIS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- **Verträglichkeit**
 - Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE $\geq$ Grad 3)
 - Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen
 - Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
 - Infusionsbedingte Reaktionen (nur im Interventionsarm gemessen)
 - Venöse thromboembolische Ereignisse
 - Hautausschlag
 - Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung

- **Ergänzend dargestellte Endpunkte**

- Tumoransprechen
 - Allgemeine Ansprechrate (Overall Response Rate)
 - Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
- Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Subsequent Therapy)
- Intrakranielles progressionsfreies Überleben (intracranial PFS)
- Intrakranielles Tumoransprechen
 - Intrakranielle allgemeine Ansprechrate (Overall Response Rate)
 - Intrakranielle Dauer des Ansprechens (intracranial Duration of Response)
- Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie (Progression-free Survival After the First Subsequent Therapy, PFS2)

Studientypen

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab wird anhand einer kontrollierten randomisierten Studie (randomized controlled trial, RCT) (Evidenzstufe 1b) dargelegt. Die methodische Qualität der Studien wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub in der ersten Behandlungslinie.

Intervention

Die in diesem Nutzendossier zu bewertende Intervention ist der EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor Lazertinib in Kombination mit dem bispezifischen EGFR- und cMET-Antikörper Amivantamab.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Amivantamab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm Johnson & Johnson nach § 8 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2023-B-264, Niederschrift zum 19. Februar 2024) (22).

Die durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des EGFR in der ersten Behandlungslinie wurde folgendermaßen benannt:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinienbehandlung:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon-19)

oder

- Osimertinib

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und präsentiert im Folgenden die Daten zum vorliegenden Anwendungsgebiet.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen gegenüber der zVT werden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Der Einschluss des Studientyps orientiert sich an der Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA und berücksichtigt solche, welche mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (1). Aus diesem Grund werden randomisierte klinische Studien, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien der CONSORT- oder Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Abstracts oder Poster sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Publikationssprache

Es werden ausschließlich Publikationen in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

Die Tabelle 4-2 gibt eine abschließende Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Begründung.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub in der ersten Behandlungslinie	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Lazcluze® (17)
Intervention	E2	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	A2	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Lazcluze® (17)
Vergleichstherapie	E3	• Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Exon-19-Del) - oder • Osimertinib	A3	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgespräch am 13. Dezember 2023 (22)
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes zur Bewertung von • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerO des G-BA (1)
Studientyp	E5	Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	Gemäß 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerO des G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) (1)
Studiendauer	E6	Jede Studiendauer	A6	Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist.

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Publikationstyp ^a	E7	• Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen • Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7	• Review, Abstract, Poster • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA
Studienstatus	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikations-sprache	E9	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden. Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung.					

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen werden systematische bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt. Diese erfolgen für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Für die Recherchen wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane CENTRAL nach relevanten Treffern gesucht. Für jede Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei an die jeweilige Datenbank angepasst.

Es wird nach Studien mit der Intervention Lazertinib und Amivantamab und den jeweils entsprechenden Synonymen gesucht (Suchzeitpunkt: 04.12.2024).

Für die Einschränkung der Suchen hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und im Methodenpapier 7.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) (6) empfohlene Wong-Filter sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (23, 24). Die im Cochrane CENTRAL gefundenen Treffer werden bezüglich des Studientyps nicht eingegrenzt.

Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert. Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die detaillierte Suchstrategie separat für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) sowie das Clinical Trial Information System (CTIS; <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 06.12.2024). Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) verzichtet werden (25).

Ebenso werden das Arzneimittelinformationssystem (AMIce; <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) (Suchzeitpunkt: 27.11.2024) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Die Suchen werden an die jeweilige Datenbank angepasst. Die detaillierten Suchstrategien für das jeweilige Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert und die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

(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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 27.11.2024). Als Suchbegriffe werden die Wirkstoffe Lazertinib und Amivantamab, die Markennamen Lazcluze, Leclaza und Rybrevant, die Produktbezeichnungen (JNJ-73841937 bzw. JNJ-61186372) und die Studienbezeichnungen (MARIPOSA und CR108856) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt, wie in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben, die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind.

Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei

Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand der Angaben in ihrem Registereintrag auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

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.

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß den vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese werden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien herangezogen.

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C: Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und niedrig. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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.

Für die bei der Informationssynthese resultierende und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie MARIPOSA erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 (26).

Die Beschreibung der Studien gemäß CONSORT-Statement findet sich in Anhang 4-E (Item 2b-14 inklusive eines Flussdiagramms für den Patientenfluss). Demgemäß werden das Ziel der Studien und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Item 7-12).

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich unter Angabe der Gründe erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14). Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Abschnitt 4.3.1 in Tabelle 4-11, Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 dargestellt.

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT-Statements und in Abschnitt 4.3.1 werden Studienprotokoll, Studienbericht, Statistischer Analyseplan, Studienpublikation und Einträge in Studienregistern herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierte Studie MARIPOSA werden folgende zu Studienbeginn erhobene demographischen Charakteristika dargestellt:

- Alter in Jahren (kontinuierlich; <65, ≥65; <75, ≥75)
- Gewicht (kontinuierlich; <80 kg, ≥80 kg)
- Größe (kontinuierlich)
- BMI (kontinuierlich)
- Geschlecht (weiblich, männlich, nicht zutreffend)
- Abstammung (amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, weiß, multiple; asiatisch, nicht asiatisch; hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch)
- ECOG-Status zur Baseline (0, 1)

Erkrankungsspezifische Charakteristika

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierte Studie MARIPOSA werden folgende zu Studienbeginn erhobene erkrankungsspezifische Charakteristika dargestellt:

- Zeit seit der initialen Lungenkrebsdiagnose
- Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung
- Mutationsart (EGFR-Exon-19-Del, EGFR-Exon-21-L858R-Sub)
- Vorliegen von Hirnmetastasen (ja, nein)
- Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zur initialen Diagnose (Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, Plattenepithelkarzinom, andere)
- Histologischer Grad zur initialen Diagnose (gut differenziert, moderat differenziert, schlecht differenziert, andere)
- Krebsstadium zur initialen Diagnose (IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IVA, IVB)
- Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zum Screening (Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, Plattenepithelkarzinom, andere)
- Histologischer Grad zum Screening (gut differenziert, moderat differenziert, schlecht differenziert, andere)
- Krebsstadium zum Screening (IIIB, IIIC, IVA, IVB)
- Lokalisation von Metastasen zum Screening (Knochen, Leber, Gehirn, Lymphknoten, Nebennierendrüse, Lunge, andere)

Medizinische Vorgeschichte

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierte Studie MARIPOSA werden folgende Charakteristika der zu Studienbeginn erhobenen medizinischen Vorgeschichte dargestellt:

- Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, Nein)
- Anzahl der vorherigen systemischen Behandlungen ab dem frühen Behandlungsstadium
- Vorherige systemische Therapie (adjuvant, neoadjuvant, gleichzeitige Chemoradiotherapie) ab dem Frühstadium

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, welche in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Ergänzend werden die Ergebnisse klinisch relevanter Endpunkte ohne unmittelbare Patientenrelevanz dargestellt, die im Rahmen des Zulassungsprozesses eingereicht wurden. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte zur Darstellung der jeweiligen Nutzenkategorien hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung findet sich in nachfolgenden Abschnitten.

Es werden folgende in der Studie MARIPOSA erhobenen Endpunkte berichtet:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS)
- **Morbidität**
 - Zeit bis zur symptomatischen Progression (Time to Symptomatic Progression, TTSP)
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen
 - Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ)
 - European Quality of Life-5 Dimension Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)
 - Patient Global Impression of Severity (PGIS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- **Verträglichkeit**
 - Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE)
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE $\geq$ Grad 3)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen
 - Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

- **Ergänzend dargestellte Endpunkte**

- Tumoransprechen
 - Allgemeine Ansprechrates (Overall Response Rate)
 - Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
- Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Subsequent Therapy)
- Intrakranielles progressionsfreies Überleben (intracranial PFS)
- Intrakranielles Tumoransprechen
 - Intrakranielle allgemeine Ansprechrates (Overall Response Rate)
 - Intrakranielle Dauer des Ansprechens (intracranial Duration of Response)
- Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie (Progression-free Survival After the First Subsequent Therapy, PFS2)

Im Folgenden werden die im Nutzendossier dargestellten patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte hinsichtlich der in der Studie MARIPOSA gegebenen Operationalisierung sowie ihrer allgemein gültigen Patientenrelevanz und Validität beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Das *Gesamtüberleben* wird in der Studie MARIPOSA als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.

Patientenrelevanz/Validität

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt (27). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, stellt ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie dar (27).

Die Validität des Endpunkts *Gesamtüberleben* ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben. Der patientenrelevante Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

Morbidität

Zeit bis zur symptomatischen Progression

Operationalisierung

Die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird in der Studie MARIPOSA als zusammengesetzter sekundärer Endpunkt erhoben.

Im Statistischen Analyseplan vom 11. Februar 2021 ist die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der erstmaligen Dokumentation neuer Lungenkarzinom-bedingter Symptome oder einer Symptomverschlechterung durch den Studienarzt, die eine Anpassung der systemischen Krebstherapie und/oder eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erfordern (28).

Studienteilnehmer ohne eines der beschriebenen Ereignisse werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu welchem sie noch am Leben und ereignisfrei sind.

Mit einem Addendum zum Statistischen Analyseplan wurde zum 14. Februar 2023 die Operationalisierung des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* dahingehend angepasst, dass Todesereignisse neben den Ereignissen der symptomatischen Progression mit in den Endpunkt eingehen (29). Die angepasste Operationalisierung wird in dem vorliegenden Nutzendossier als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Als Hauptanalyse wird die Operationalisierung aus dem ursprünglichen Statistischen Analyseplan vom 11. Februar 2021 dargestellt (28).

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Haupt- und Sensitivitätsanalyse sowohl der zusammengesetzte Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* als auch die folgenden Einzelkomponenten ausgewertet und dargestellt:

- *Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie*
- *Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention*

Unter dem Begriff der klinischen Intervention werden in der Studie MARIPOSA chirurgische Eingriffe, Strahlentherapie, lokale Therapien und Begleitmedikation (z. B. Schmerzmedikation oder Sauerstofftherapie) gefasst.

Patientenrelevanz/Validität

Das grundlegende Endpunktkonzept der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wurde bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation des Prostatakarzinoms zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen (30-32). Auch im fortgeschrittenen NSCLC befinden sich die Patienten in einer palliativen Therapiesituation, in der der Symptomkontrolle eine besondere Bedeutung zukommt.

Das Auftreten von neuen Symptomen und die Verschlechterung bestehender Symptome stellen grundsätzlich eine Eskalation des Erkrankungsverlauf dar, welcher für den Patienten mit deutlichen Beeinträchtigungen einhergeht.

Im gegenständlichen Anwendungsgebiet leitet sich die unmittelbare Patientenrelevanz aus der erfassten Lungenkarzinom-spezifischen Symptomatik sowie der zusätzlichen Relevanzschwelle einer erforderlichen Intervention ab. Die im fortgeschrittenen NSCLC auftretende Symptomatik ist vielfältig und direkt für den Patienten spürbar. Sie kann dabei unterschiedliche Ausprägungen annehmen und auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen. Dabei kann die Symptomatik sowohl vom Primärtumor als auch von intra- oder extrathorakalen Tumorausbreitungen ausgehen (33). Relevante Symptome sowie symptomatische Komplikationen sind unter anderem Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten, Fatigue und Kachexie (11). Daher kann das Erreichen einer symptomatischen Progression im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als patientenrelevantes Ereignis erachtet werden.

Die Operationalisierung des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* in der Studie MARIPOSA erlaubt eine umfassende und sensitive Erhebung jeglicher krankheitsspezifischen Symptomatik, die ausschließlich von einer derartigen Schwere ist, dass entweder eine Anpassung der systemischen Krebstherapie und/oder eine klinische Intervention zur Symptomkontrolle erforderlich ist (34).

Zusammenfassend ermöglicht demnach der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* die Beleuchtung individueller, patientenrelevanter Aspekte einer symptomatischen Progression im fortgeschrittenen NSCLC. Gleichzeitig wird durch die gemeinsame Erfassung der unterschiedlichen Ausprägungen einer symptomatischen Progression die Komplexität der Symptomatik im vorliegenden Erkrankungsstadium dargestellt.

NSCLC-SAQ

Operationalisierung

Das NSCLC-SAQ ist ein indikationsspezifisches patientenberichtetes Messinstrument zur Erhebung der NSCLC-bezogenen Symptome. Es bezieht sich auf einen Betrachtungszeitraum von sieben aufeinanderfolgenden Tagen. Außerdem besteht es aus 5 Dimensionen mit 7 Fragen, die sich auf Symptome des NSCLC beziehen, welche von und für Patienten als maßgeblich identifiziert wurden: Husten (1 Frage), Schmerzen (2 Fragen), Atemnot (1 Frage), Fatigue (2 Fragen) und Appetitverlust (1 Frage). Es wird jeweils eine 5-Punkte Likert Skala verwendet (Ausprägungen 0-4). Die resultierende Gesamtskala hat einen Wertebereich von 0 bis 20 Punkten (35).

Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zur Baseline.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch den Anteil der Patienten mit einer bestätigten Verschlechterung um die klinisch bedeutsame Relevanzschwelle dargestellt. Dabei werden nur Teilnehmer mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert in die Analyse eingeschlossen. Als klinische Relevanzschwelle werden 15% (=3 Punkte für den Gesamtscore und 0,6 Punkte für die Subskalen) der Skalenbreite gemäß den Vorgaben des G-BA eingesetzt (6, 25).

Bei Vorliegen vergleichbarer Beobachtungs- und Behandlungsdauern ist die Auswertung einer dauerhaften bzw. bestätigten Verschlechterung grundsätzlich inhaltlich sinnvoll (25). Dabei kann einer Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, aufgrund der Dauerhaftigkeit bzw. länger anhaltenden Belastung für die Patienten eine höhere Relevanz zugesprochen werden als einer erstmaligen Verschlechterung. Die Operationalisierung der bestätigten Verschlechterung ist den Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik in Abschnitt 4.2.5.2.4 zu entnehmen.

Patientenrelevanz/Validität

Im Rahmen der „Critical Path Initiative (CPI)“ der Food and Drug Administration (FDA) haben die Arbeitsgruppe des PRO-Konsortiums und die FDA im Jahr 2013 die Indikation NSCLC als einen Schwerpunktbereich für weitere Arbeiten identifiziert. Vorhandene PRO-Instrumente sind zumeist älter als 20 Jahre und entsprechen in Hinblick auf die Dokumentation von Symptomkonzepten nicht den aktuellen Standards der FDA für PRO-Instrumente. Für die Indikation des fortgeschrittenen NSCLC sollten sich PRO-Instrumente in Ermangelung von kurativen Therapien auf die Erfassung der Kontrolle der Krankheitssymptome fokussieren und wie auf diese eine positive Wirkung erzielt werden kann (36, 37).

Die FDA und die Arbeitsgruppe des PRO-Konsortiums haben das *NSCLC-SAQ* kollaborativ entwickelt. Das *NSCLC-SAQ* ist als Endpunkt in klinischen Studien zum fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB/IV) vorgesehen, um die Schwere der selbstberichteten Symptome im palliativen Setting zu beurteilen (38).

Das patientenberichtete *NSCLC-SAQ* ist in dieser Indikation als patientenrelevant anzusehen, da die betrachteten Dimensionen im palliativen Erkrankungszustand in der Kategorie Morbidität von hoher Bedeutung für den Patienten sind. Von Patienten selbst werden Husten, Atemnot, Brustschmerzen, Fatigue und Appetitlosigkeit als die maßgeblich belastendsten Symptome ihrer Erkrankung beschrieben (38-40).

Das *NSCLC-SAQ* wurde in einer Pilotstudie evaluiert und durch das FDA Center for Drug Evaluation and Research im April 2018 als Clinical Outcome Assessment qualifiziert (41, 42).

Die Konstruktvalidität des *NSCLC-SAQ* wurde in einem mehrstufigen Prozess evaluiert. Es flossen Informationen aus Literaturrecherchen, von qualitativen Interviews und von klinischen Experten ein (38). Die Konstruktvalidität wurde durch Evidenz aus bekannten Gruppenvergleichen mit dem *Patient Global Impression of Severity (PGIS)*, selbstberichteten Gesundheitszustand und dem ECOG Performance Status bestätigt.

Der *NSCLC-SAQ* Gesamtscore war in der Lage, zwischen Schweregraden (nicht schwerwiegend, leicht schwerwiegend, moderat schwerwiegend, sehr/extrem schwerwiegend [$p < 0,001$]), Gesundheitszustand (exzellent, sehr gut, gut, moderat, schlecht [$p < 0,001$]) und Performance Status (ECOG 0, ECOG 1, ECOG 2 [$p < 0,001$]) zu unterscheiden (43).

Außerdem konnte in einer Studie mit Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutationen eine hohe Konstruktvalidität gezeigt werden. Patienten konnten die Fragen akkurat paraphrasieren und empfanden sie als verständlich gestellt. Insgesamt 96% der Patienten beurteilten die Fragen als relevant (44).

Die interne Reliabilität ergab einen Cronbach's Alpha Schätzwert von 0,78. Dieser Wert zeigt eine adäquate Reliabilität an. Die Test-Retest-Reliabilität wurde mit Hilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und der Pearson Produkt-Moment-Korrelation untersucht. Dabei flossen Daten von stabilen Studienteilnehmern (mit gleicher Antwort auf *PGIS* an Tag 1 und 8) in die Untersuchung ein. Der ICC betrug 0,87 (95%-KI 0,8 - 0,91) und das Pearson's r ebenfalls 0,87 ($p < 0,001$) (43).

Eine Validierungsstudie aus dem Jahr 2023 mit Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und cEGFR-Mutation (Exon-19-Del, Exon-21-L858R-Sub) kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Die interne Reliabilität für die 5 Dimensionen des NSCLC-SAQ ergibt in dieser Untersuchung einen Cronbach's Alpha Schätzwert von 0,77. Bezüglich der Validität unterstützen die Korrelationsanalysen im Allgemeinen die erwarteten Muster (45).

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Operationalisierung

Das Instrument *EORTC QLQ-C30* ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument *EORTC QLQ-C30* (Version 3.0) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden:

Multi-Item-Symptomskalen

- Fatigue (3 Fragen)
- Schmerz (2 Fragen)
- Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen)

Single-Item Symptomskalen

- Dyspnoe
- Appetitlosigkeit
- Insomnie
- Obstipation
- Diarrhoe
- Finanzielle Schwierigkeiten

Die Symptomskalen werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt (46).

Funktionsskalen

- Physische Funktion (5 Fragen)
- Kognitive Funktion (2 Fragen)
- Emotionale Funktion (4 Fragen)
- Soziale Funktion (2 Fragen)
- Rollenfunktion (2 Fragen)

Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (47) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet einen höheren (besseren) Allgemeinen Gesundheitszustand, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau (47).

Bei Vorliegen vergleichbarer Beobachtungs- und Behandlungsdauern ist die Auswertung einer dauerhaften bzw. bestätigten Verschlechterung grundsätzlich inhaltlich sinnvoll (25). Dabei kann einer Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, aufgrund der Dauerhaftigkeit bzw. länger anhaltenden Belastung für die Patienten eine höhere Relevanz zugesprochen werden als einer erstmaligen Verschlechterung. Die Operationalisierung der bestätigten Verschlechterung ist den Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik in Abschnitt 4.2.5.2.4 zu entnehmen.

Patientenrelevanz/Validität

Symptomatik per se gilt gemäß der VerfO des G-BA (1) als patientenrelevant. Die mittels des onkologiespezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (48)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (49)) sowie in der bewertungsgegenständlichen Indikation (50-52) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Eine der ersten Veröffentlichungen zum *EORTC QLQ-C30* in Hinblick auf die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 stammt aus dem Jahr 1993 (53). In der Publikation zugrunde liegenden Studie wurden 305 Patienten mit Lungenkrebs gebeten, das Erhebungsinstrument vor und ein weiteres Mal während der Behandlung auszufüllen. Ziel war es, die Reliabilität und die Validität des Instruments zu überprüfen.

Zusätzlich wurde die Multitrait-Skalierungsanalyse (54) angewendet, mit der untersucht wird, ob die einzelnen Elemente, aus denen der *EORTC QLQ-C30* besteht, zu einem begrenzten Satz von summierten Skalen zusammengefasst werden können, ob also die Konstruktvalidität gegeben ist. Konvergenzvalidität und diskriminante Validität sind zwei fundamentale Aspekte der Konstruktvalidität (55). Durch die Validierungsstudie von Aaronson et al. (53) kann das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* als validiert angesehen werden. Für die Validität des Fragebogens ist es wichtig, ob die Fragen und Antwortkategorien der Fragebögen zur Selbsteinschätzung für die Patienten und für diejenigen, die die Daten berichten und interpretieren, dieselbe Bedeutung haben. Dieser Frage geht die Studie von Groenvold et al. nach (56). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen ebenfalls die Validität des Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-C30*. Neben den genannten Validierungsuntersuchungen ist für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* auch die Test-/Retest-Reliabilität untersucht worden (57). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Test-/Retest-Reliabilität ebenfalls gegeben ist.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Das Instrument EQ-5D-5L ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt. Es besteht aus einem deskriptiven Teil aus 5 Dimensionen (je eine Frage für die Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala (VAS) zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Nutzendossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.

Domäne EQ-5D VAS: Die *EQ-5D VAS* ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Befragte schätzen ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala ein.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch den Anteil der Patienten mit einer bestätigten Verschlechterung um die klinisch bedeutsame Relevanzschwelle dargestellt. Dabei werden nur Teilnehmer mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert in die Analyse eingeschlossen. In diesem Nutzendossier werden die Ergebnisse von Analysen, die einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite verwenden, dargestellt (25).

Bei Vorliegen vergleichbarer Beobachtungs- und Behandlungsdauern ist die Auswertung einer dauerhaften bzw. bestätigten Verschlechterung grundsätzlich inhaltlich sinnvoll (25). Dabei kann einer Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, aufgrund der Dauerhaftigkeit bzw. länger anhaltenden Belastung für die Patienten eine höhere Relevanz zugesprochen werden als einer erstmaligen Verschlechterung. Die Operationalisierung der bestätigten Verschlechterung ist den Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik in Abschnitt 4.2.5.2.4 zu entnehmen.

Patientenrelevanz/Validität

Das *EQ-5D VAS* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es spiegelt die Auswirkungen des Gesundheitszustandes des Patienten direkt wider und ist somit in der Domäne Morbidität als patientenrelevant einzustufen. Das *EQ-5D VAS* wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen (25).

Das Erhebungsinstrument *EQ-5D* ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes weit verbreitet. Es liegen für zahlreiche Indikationen und Bevölkerungsgruppen Normwerte vor, die eine objektive Interpretation gewährleisten, unter anderem für Deutschland (58). Der *EQ-5D VAS* wurde bereits in zahlreichen Verfahren durch den G-BA anerkannt (25).

PGIS

Operationalisierung

Der Patient Global Impression of Severity (PGIS) ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist eine Ein-Item-Skala und ermöglicht die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten. Eine Bewertung von 1 entspricht „normal, überhaupt nicht krank“ und eine Einschätzung von „5“ entspricht „schwer krank“. Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von 1 (ca. 15% der Skalenspannbreite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung oder Verschlechterung eingesetzt (25).

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch den Anteil der Patienten mit einer bestätigten Verschlechterung um die klinisch bedeutsame Relevanzschwelle dargestellt. Dabei werden nur Teilnehmer mit einem Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert in die Analyse eingeschlossen. In diesem Nutzendossier werden die Ergebnisse von Analysen, die einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite verwenden, dargestellt (25).

Bei Vorliegen vergleichbarer Beobachtungs- und Behandlungsdauern ist die Auswertung einer dauerhaften bzw. bestätigten Verschlechterung grundsätzlich inhaltlich sinnvoll (25). Dabei kann einer Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, aufgrund der Dauerhaftigkeit bzw. länger anhaltenden Belastung für die Patienten eine höhere Relevanz zugesprochen werden als einer erstmaligen Verschlechterung. Die Operationalisierung der bestätigten Verschlechterung ist den Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik in Abschnitt 4.2.5.2.4 zu entnehmen.

Patientenrelevanz/Validität

Der PGIS erfasst als patientenberichtetes Instrument die Bewertung des Schweregrades der Symptome durch den Patienten. Eine Verbesserung dieses Schweregrades als Einfluss auf die Krankheitssymptome ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen. In der Vergangenheit hat der G-BA den PGIS grundsätzlich als patientenrelevant eingestuft (59). Der PGIS wurde zudem bereits in verschiedenen Indikationen validiert und zeigt eine hohe Konstruktvalidität (60-63).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Zustand und Funktionsskalen

Operationalisierung

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments und der Auswertungsmethodik ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V (27) patientenrelevant. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der Allgemeine Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des *EORTC QLQ-C30* herangezogen. Diese sind in diesem Kontext vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (48)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (49)) sowie in der bewertungsgegenständlichen Indikation (50-52) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden.

Die Validität für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* sind unter der Nutzenkategorie Morbidität für die Symptomskalen dargestellt und gelten ebenso für den Allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des *EORTC QLQ-C30*.

Verträglichkeit

Operationalisierung

Es werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) in die Analyse einbezogen. Die Codierung der UE wird gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v23.0) vorgenommen (64). Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE $\geq$ Grad 3)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT) (65). Die auftretenden SOC und PT werden, wenn erforderlich, entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.

Es werden darüber hinaus unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Als UE von besonderem Interesse werden in der Studie MARIPOSA die folgenden präspezifizierten unerwünschten Ereignisse bezeichnet (64):

- Infusionsbedingte Reaktionen (nur im Interventionsarm gemessen)
- Venöse thromboembolische Ereignisse
- Hautausschlag
- Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung

Die in diesem Nutzendossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1. vom G-BA definierten Anforderungen:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere unerwünschte Ereignisse (z.B. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE $\geq$ Grad 3) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) werden unabhängig von der Ereignisrate dargestellt (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, schwer, Schwerwiegend)

Die Gesamtrate der Abbrüche wegen UE wird vollständig dargestellt. Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene (Preferred Terms nach MedDRA) werden vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Nahezu alle Arzneimittel üben, neben erwünschten Wirkungen, auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere Schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Die unerwünschten Ereignisse können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die Gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann. Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (27).

Die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen werden nach den CTCAE-Kriterien und mit Hilfe der MedDRA-Systematik kodiert. Damit sind sie gemäß internationaler Standards erfasst und validiert (64).

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Zusätzlich zu den beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden, die im Rahmen des Zulassungsprozesses eingereichten klinisch relevanten Endpunkte präsentiert, die ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tumoransprechen

Operationalisierung

Das *Tumoransprechen* wird in der Studie MARIPOSA als sekundärer Endpunkt erhoben. Das Tumorstadium kann durch den Einsatz von computertomographischen oder magnetresonanztomographischen Aufnahmen beurteilt und verfolgt werden. Für die standardisierte Kategorisierung des *Tumoransprechens* werden die international anerkannten RECIST v1.1. Kriterien zugrunde gelegt (66). Bei den RECIST v1.1 Kriterien handelt es sich um eine Auflistung von definierten Regeln für die Bewertung von viszerale und Lymphknotenmetastasen (fern und lokoregionär), welche das Ansprechen, die Stabilisierung und die Verschlechterung während einer Tumorerkrankung bestimmen:

- *Komplettes Ansprechen*: Verschwinden aller Zielläsionen sowie Verkleinerung aller pathologischen Lymphknoten auf weniger als 10 mm in der kurzen Achse.
- *Partielles Ansprechen*: Verringerung der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30% zur Baseline.
- *Progressive Erkrankung*: Mindestens 20% Wachstum in der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, wobei dabei die kleinste Summe der Untersuchung betrachtet wird (inklusive der Baseline Summe, wenn sie die kleinste ist). Neben dem Wachstum um 20% muss es außerdem ein absolutes Wachstum von mindestens 5 mm geben. Das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen gilt ebenfalls als Progression).
- *Stabiler Erkrankungszustand*: Weder eine ausreichende Schrumpfung, die als mindestens partielles Ansprechen hätte gewertet werden können, aber auch keine Progression.

Der Endpunkt *Tumoransprechen* selbst kann in zwei Teilendpunkte unterteilt werden, welche im Folgenden beschrieben werden:

Allgemeine Ansprechrates (Overall Response Rate): Definiert als der Anteil der Patienten, die entweder ein bestätigtes komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen aufweisen.

Dauer des Ansprechens (Duration of Response): Für Patienten mit einem kompletten Ansprechen oder einem partiellen Ansprechen, definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen) bis zur Progression der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die keine Progression erlitten haben und am Leben sind oder deren Status unbekannt ist, werden zum Zeitpunkt der letzten Erfassung der Erkrankung vor dem Start der nachfolgenden Therapie zensiert.

Relevanz/Validität

Das Erreichen eines bestmöglichen *Tumoransprechens* ist eines der vorrangigen Ziele der Behandlung von Patienten mit NSCLC, da es den Effekt der Behandlung auf den Tumor sowohl im Ausmaß als auch in der Dauer des Ansprechens widerspiegelt. Das Tumoransprechen ist mit einer Senkung der Tumorlast in Form einer Reduktion der Tumormasse verbunden (66). Es stellt den frühestmöglichen messbaren Erfolg einer Behandlung dar. Die Allgemeine Ansprechrates ist ein von der EMA akzeptierter Endpunkt für klinische Studien in der Indikation NSCLC (67). Wenn der Tumor auf die Behandlung mit einer Therapie anspricht, hat dies Auswirkungen auf die Symptomkontrolle, indem sich sowohl die unmittelbaren Symptome der Patienten verbessern können als auch die Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen bis hin zum Tod verlängert werden kann (33, 68, 69). Das Tumoransprechen ist für Behandler somit ein entscheidender Parameter, um den Erfolg einer Behandlung zu bewerten und eine angemessene Therapieplanung vornehmen zu können. Im NSCLC konnte gezeigt werden, dass ein *komplettes Ansprechen* mit einer höheren Überlebensrate und weniger Rezidiven einhergeht (70).

In bisherigen Nutzenbewertungsverfahren wurden die Endpunkte zum *Tumoransprechen* durch den G-BA nicht als patientenrelevant eingestuft. Die Endpunkte, die das *Tumoransprechen* betreffen, werden als klinisch relevant eingeschätzt und daher als unterstützende Evidenz berichtet, jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Es handelt sich bei den vorliegenden Endpunkten um international anerkannte standardisierte Bewertungsmethoden zur Einschätzung des Tumorwachstums. Mithilfe RECIST v1.1 Kriterien kann eine standardisierte und vergleichbare Auswertung gewährleistet werden (66). Die Validität der das *Tumoransprechen* betreffenden Endpunkte ist somit gegeben.

Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Subsequent Therapy)***Operationalisierung***

Die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Subsequent Therapy, TTST)* wird in der Studie MARIPOSA als explorativer Endpunkt erhoben und wird operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der Initiierung der nächsten systemischen Krebstherapie nach Abbruch der Studienmedikation oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Patienten, die am Leben sind und keinen Therapiewechsel erfahren haben, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an welchem sie am Leben waren, zensiert.

Relevanz/Validität

Schwerwiegende Veränderungen im Krankheitsverlauf wie das Nichtansprechen oder Versagen auf eine Behandlung können, insbesondere in der fortgeschrittenen Krankheitsphase des Lungenkarzinoms, zu krisenhaftem Erleben bei den Patienten führen (33). Während das *Progressionsfreie Überleben* die Verschlechterung des Gesundheitszustandes abbildet, ist die Notwendigkeit der Initiierung einer Folgetherapie in der Regel die therapeutische Konsequenz aus dem Scheitern der Behandlung und hat im vorliegenden Anwendungsgebiet direkte Konsequenzen für den Patienten. Die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* ist klinisch relevant, da eine längere Therapiephase mit einer erfolgreichen Behandlung im Sinne der Krankheitskontrolle einhergeht. Eine kurze Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie kann auf ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung oder ein Therapieversagen hindeuten. Einige Patienten erhalten nach der Erstlinientherapie keine Therapie mehr, andere werden mit Chemotherapien oder anderen Therapien behandelt. Aufgrund der patientenindividuellen Entscheidung bezüglich der nachfolgenden Therapie wird der Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* als unterstützende Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Das Ereignis „Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie“ ist bezüglich des Eintretens eindeutig und objektiv definiert.

Intrakranielles Progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-free Survival)***Operationalisierung***

Das *Intrakranielle Progressionsfreie Überleben (Intracranial Progression-free Survival)* wurde in der Studie MARIPOSA als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der objektiven intrakraniellen Krankheitsprogression oder des Todes nach RECIST v1.1, je nachdem, was früher auftritt, bei Studienteilnehmern, bei denen zum Screening Hirnmetastasen in der Anamnese erfasst wurden. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (Blinded Independent Central Review, BICR). Die intrakranielle Krankheitsprogression wird in diesem Zusammenhang definiert als der Progress von Hirnmetastasen oder das Auftreten einer neuen Hirnläsion. Studienteilnehmer, die keine intrakranielle Progression erlitten haben oder verstorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Erfassung des intrakraniellen Krankheitsstatus zensiert (28).

Patientenrelevanz/Validität

Das *Intrakranielle Progressionsfreie Überleben* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität und intrakraniellm Ansprechen. Neben der klar definierten Patientenrelevanz des Ereignisses Tod (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA) ist eine intrakranielle Progression ebenfalls von unmittelbarer Bedeutung für den Patienten und prognostisch ungünstig bei Beginn der Erkrankung sowie bei Auftreten im Krankheitsverlauf. Im fortgeschrittenen NSCLC befindet sich der Patient in einem palliativen Erkrankungsstadium, sodass für Patienten mit Hirnmetastasen aufgrund ihrer infausten Prognose eine intrakraniell wirksame Therapie maßgeblich ist. In dieser Phase der Erkrankung besteht das vorwiegende Therapieziel in der Erhaltung einer durch die Erkrankung weitestgehend unbeeinträchtigten Lebensweise. Während das Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen bei Patienten mit Lungenkrebs ohnehin schon erhöht ist (71), ist gerade das Vorliegen von cEGFR-Mutationen (Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs mit einem erhöhten Risiko für Hirnmetastasen assoziiert (72-74). Eine intrakranielle Krankheitsprogression kann durch den Progress von Hirnmetastasen oder das Auftreten neuer Hirnläsionen, zu Schmerzen oder notwendigen schmerzhaften Behandlungen und einer schlechteren Lebensqualität für den Patienten führen (69, 75). Auch wenn diese Ereignisse für den Patienten nicht immer direkt fühlbar sind, ist die Information über das Ausmaß der intrakraniellen Tumoraktivität für den Arzt wichtig, um den Therapieerfolg zu überwachen und therapeutische Maßnahmen festzulegen. Die im Endpunkt erfasste intrakranielle Progression gibt klinisch relevante Informationen über die Wirksamkeit der Behandlung wieder und kann dazu beitragen, die Krankheitskontrolle zu verbessern. Der Endpunkt *Intrakranielles Progressionsfreies Überleben* wird aus diesem Grund als unterstützende Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Mithilfe der RECIST v1.1. Kriterien kann eine standardisierte und vergleichbare Auswertung gewährleistet werden (66).

Intrakranielles Tumoransprechen

Operationalisierung

Das *Intrakranielle Tumoransprechen* wurde in der Studie MARIPOSA als explorativer Endpunkt erhoben. Das intrakranielle Tumorwachstum kann durch den Einsatz von computertomographischen oder magnetresonanztomographischen Aufnahmen beurteilt und verfolgt werden. Für die standardisierte Kategorisierung des *intrakraniellen Tumoransprechens* werden analog zum *Tumoransprechen* die international anerkannten RECIST v1.1. Kriterien zugrunde gelegt (66). Im vorliegenden Dossier werden die folgend beschriebenen Operationalisierungen gefasst:

Intrakranielle allgemeine Ansprechrates (Overall Response Rate):

Definiert als Anteil der Patienten, die zum Screening eine Vorgeschichte der Hirnmetastasen aufweisen, die entweder ein bestätigtes komplettes intrakranielles Ansprechen oder ein partielles intrakranielles Ansprechen aufweisen.

Intrakranielle Dauer des Ansprechens (Intracranial Duration of Response):

Für Patienten mit einem kompletten intrakraniellen Ansprechen oder einem partiellen intrakraniellen Ansprechen, die zum Screening eine Vorgeschichte der Hirnmetastasen aufweisen, definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation des intrakraniellen Ansprechens (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen) bis zur Progression der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die keine intrakranielle Progression erlitten haben und am Leben sind oder deren Status unbekannt ist, werden zum Zeitpunkt der letzten Erfassung der Erkrankung vor dem Start der nachfolgenden Therapie zensiert.

Relevanz/Validität

Das Erreichen eines bestmöglichen *intrakraniellen Tumoransprechens* ist ein wichtiges Ziel der Behandlung von Patienten mit NSCLC, da es den Effekt der Behandlung auf den Tumor sowohl im Ausmaß als auch in der Dauer des Ansprechens widerspiegelt. Das *intrakranielle Tumoransprechen* ist mit einer Senkung der Tumorlast in Form einer Reduktion der Tumormasse verbunden (66). Das Tumoransprechen (objective response rate, ORR) ist ein von der EMA akzeptierter Endpunkt für explorative Studien in der Indikation NSCLC, wodurch auch das *intrakranielle Tumoransprechen* im vorliegenden Krankheitsbild mit dem ZNS als primärem Ort der Progression als adäquater Endpunkt zu betrachten ist (67). Das ZNS gehört zu den häufigsten Lokalisationen für Metastasen im NSCLC und stellt oft den primären Ort des Progresses bei NSCLC Patienten dar, wodurch Prognose und Lebensqualität weiter verschlechtert werden, da ZNS-Metastasen je nach Größe und Lokalisation erhebliche Symptome wie neurologische Defizite, kognitive Beeinträchtigungen und epileptische Anfälle hervorrufen können (69, 75, 76). Wenn der Tumor auf die Behandlung mit einer Therapie anspricht, hat dies Auswirkungen auf die Symptomkontrolle, indem sich sowohl die unmittelbaren Symptome der Patienten verbessern können als auch die Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen bis hin zum Tod verlängert werden kann (33, 68, 69). Das *Intrakranielle Tumoransprechen* ist für Behandler somit ein entscheidender Parameter, um den Erfolg einer Behandlung zu bewerten und eine angemessene Therapieplanung vornehmen zu können.

In bisherigen Nutzenbewertungsverfahren wurden die Endpunkte zum *Intrakraniellen Tumoransprechen* durch den G-BA nicht zur Bewertung herangezogen. Die Endpunkte, die das *Intrakranielle Tumoransprechen* betreffen, werden als klinisch relevant eingeschätzt und daher als unterstützende Evidenz berichtet, jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Es handelt sich bei den vorliegenden Endpunkten um international anerkannte standardisierte Bewertungsmethoden zur Einschätzung des Tumorwachstums. Mithilfe RECIST v1.1 Kriterien kann eine standardisierte und vergleichbare Auswertung gewährleistet werden (66). Die Minimierung möglicher Verzerrungen erfolgt durch die Erhebung des Endpunktes durch ein BICR. Die Validität der das *Intrakranielle Tumoransprechen* betreffenden Endpunkte ist somit gegeben.

Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie (PFS2)*Operationalisierung*

Das *Progressionsfreie Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* (*Progression-free Survival After the First Subsequent Therapy, PFS2*) wurde in der Studie MARIPOSA als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der objektiven Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 oder Tod jeglicher Ursache nach der Initiierung der nachfolgenden systemischen Krebstherapie, je nachdem, was früher auftritt. Die Krankheitsprogression wird durch die Prüfarzte berichtet. Jegliche Todesfälle werden als PFS2 Ereignisse betrachtet. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben sind und die keine zweite Progression erfahren haben, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an welchem sie am Leben sind und kein zweites Progressionsereignis erfolgt ist, zensiert.

Relevanz/Validität

Das *progressionsfreie Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität und Ansprechen. Neben der klar definierten Patientenrelevanz des Ereignisses Tod (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA) ist eine Krankheitsprogression ebenfalls von unmittelbarer Bedeutung für den Patienten. Insbesondere in der vorliegenden Therapiesituation, in der es nur wenig wirksame Therapien gibt und der Patient sich bereits in einem palliativen Erkrankungsstadium befindet, geht das zweite Versagen einer Therapie mit einem relevanten Fortschreiten der Erkrankung und einer gleichzeitigen Limitierung geeigneter vorhandener Behandlungsalternativen einher. Das *progressionsfreie Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* gibt dem Behandler wichtige Informationen darüber, wie gut die Therapie den Tumor langfristig kontrolliert und kann wichtige Hinweise zu Unterschieden verschiedener Therapiesequenzen geben. Die EMA empfiehlt den Einsatz des Endpunkts *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* in Therapiesituationen, in denen die Effektivität weiterer Therapien eingeschränkt ist (77). Der Endpunkt *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* wird aus diesem Grund als unterstützende Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Studie MARIPOSA basiert die objektive Feststellung der Krankheitsprogression auf den international standardisierten RECIST v1.1. Kriterien. Das Ereignis Tod ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben.

4.2.5.2.3 Analysepopulationen

Für die Studie MARIPOSA werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analysepopulationen durchgeführt:

- Intention to treat (ITT): definiert als die Population aller randomisierter Studienteilnehmer
- Safety: definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten haben (teilweise oder vollständig)

Die Angabe der zugrunde gelegten Analysepopulation ist in der Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes angegeben. Die Größe der jeweiligen Analysepopulation für die Studie MARIPOSA ist in Tabelle 4-3 angegeben.

Tabelle 4-3: Analysepopulationen in der Studie MARIPOSA

Analysepopulation	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT-Population	429	429	858	Gesamtüberleben, Zeit bis zur symptomatischen Progression, EORTC-QLQ-C30, NSCLC-SAQ, EQ-5D-VAS, PGIS
Safety-Population	421	428	849	Verträglichkeit
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention-to-treat; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity				

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den verwendeten Methoden für alle in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Analysen für den berichteten Datenschnitt der Studie MARIPOSA. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2 sowie den entsprechenden Kapiteln des Abschnitts 4.3.1.3. Die zugrunde gelegten Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 detailliert beschrieben und bei dem jeweiligen Endpunkt aufgeführt.

Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie MARIPOSA sind die Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), die Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch), und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Die im Folgenden beschriebenen Analysen werden für die gesamte ITT-Population unter Berücksichtigung dieser Stratifikationsfaktoren durchgeführt. Die Auswertungen der Subgruppenanalysen erfolgen unstratifiziert. Statistische Tests erfolgen zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wird das mediane Gesamtüberleben mittels der Kaplan-Meier Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung der Überlebenszeiten erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab auf das Gesamtüberleben wird das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Für den Vergleich der Therapiearme wird der p-Wert zusätzlich mittels stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank-Test berechnet.

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* erfolgt die Ereigniszeitanalyse analog zur Auswertung für das *Gesamtüberleben*.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen der patientenberichteten Endpunkte werden durch Responderanalysen unter Betrachtung der Verschlechterung dargestellt. Als Responsekriterien werden validierte MCID (Minimal clinically important difference) bzw. ein Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite herangezogen. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. In der Studie MARIPOSA wurden die patientenberichteten Endpunkte bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Die vergleichbar langen Beobachtungs- und Behandlungszeiten zwischen beiden Studienarmen erlauben die Auswertung der dauerhaften Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert (siehe Tabelle 4-4). Die Differenz zwischen den Studienarmen sowohl für die Beobachtungszeiten als auch für die Behandlungsdauer liegt dabei stets unter 10%. Die ausführliche Betrachtung der Rücklaufquoten wird im Rahmen des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in Abschnitt 4.3.1.3 vorgenommen. Es ist festzuhalten, dass sich die Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen über alle patientenberichteten Endpunkte hinweg um nicht mehr als rund 10 Prozentpunkte unterscheiden, sodass die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung eine adäquate Analysemethodik darstellt.

Die dauerhafte Verschlechterung ist gemäß den FAQ des G-BA definiert als eine Verschlechterung, bei der der Schwellenwert ab einer Erhebung und bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten wird (25). Unter Berücksichtigung einer im Vergleich zur Gesamtbeobachtungszeit verkürzten Nachbeobachtung für die patientenberichteten Endpunkte wird diese Auswertung der „dauerhaften Verschlechterung“ im Folgenden als „bestätigte Verschlechterung“ bezeichnet.

Anhang 4-H Tabelle 4-272 stellt die Anteile der Patienten mit nur einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt für jede Skala der patientenberichteten Endpunkte dar. Für alle Skalen der patientenberichteten Endpunkte liegt der Anteil an Patienten, bei denen nur zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung festgestellt wurde bei >10%.

In Folge fließen diese Patienten mit nur einer, dann einmaligen Verschlechterung, als non-Responder in die Analyse ein. Die dargestellte Analyse der bestätigten Verschlechterung ist daher definiert als eine Verschlechterung, bei der der Schwellenwert bei mindestens zwei Erhebungen und bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten wird. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass der Anteil der nicht-berücksichtigten Verschlechterungen im Kontrollarm in allen Skalen höher ist als im Interventionsarm, kann sichergestellt werden, dass keine Verzerrung zugunsten der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vorliegt.

Zu den patientenberichteten Endpunkten liegen über alle Erhebungsinstrumente hinweg hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-4). Für die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte werden daher das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Es erfolgt zusätzlich eine tabellarische und grafische Darstellung der Verlaufswerte.

Auch zu den Verträglichkeitsendpunkten liegen hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-4). Für die Verträglichkeitsendpunkte werden daher das RR, das OR und die RD berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden.

Tabelle 4-4: Mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer pro Studienarm

Studie	Beobachteter Endpunkt/ Behandlungsdauer	Lazertinib + Amivantamab [Median in Monaten]	Osimertinib [Median in Monaten]	Prozentuale Abweichung zwischen Behandlungs- armen
MARIPOSA	Gesamte Nachbeobachtungsdauer	31,31	31,28	0,10%
	Behandlungsdauer	24,81	22,44	9,55%
	EORTC QLQ-C30	25,68	23,95	6,74%
	NSCLC-SAQ	25,68	23,95	6,74%
	EQ-5D VAS	25,68	23,95	6,74%
	PGIS	23,92	22,11	7,57%
	Sicherheit und Verträglichkeit	25,76	23,39	9,20%
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity				

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet⁶ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Zeit bis zur symptomatischen Progression

Nach einer Anpassung des Statistischen Analyseplans zum 14. Februar 2023 wird für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, in der Todesereignisse neben den Ereignissen der symptomatischen Progression mit in den Endpunkt eingehen (29). Als Hauptanalyse wird die Operationalisierung aus dem ursprünglichen Statistischen Analyseplan vom 11. Februar 2021 dargestellt (28).

Analog zur Darstellung der Hauptanalyse werden auch für die Sensitivitätsanalyse sowohl Auswertungen zum zusammengesetzten Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* als auch für die folgenden Einzelkomponenten dargestellt:

- *Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie*
- *Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention*

Für die Sensitivitätsanalysen werden Subgruppenanalysen ausschließlich in Modul 5 präsentiert.

Patientenberichtete Endpunkte

Für die Analysen zur dauerhaften/bestätigten Verschlechterung erfolgt eine Prüfung des Anteils der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt in Anhang 4-H. Liegt der Anteil bei >10%, so wird zur Zusatznutzens die Analyse zur dauerhaften Verschlechterung herangezogen, die definiert ist als Verschlechterung, bei der der Schwellenwert in mindestens zwei Erhebungen und bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten wird. In diesem Fall werden die signifikanten Ergebnisse unter Einbezug der Patienten mit einer dann einmaligen Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt in Anhang 4-H dargestellt, um eine Verzerrung zugunsten der Intervention auszuschließen.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

In der Studie MARIPOSA wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche Effekte beeinflussen können, zu untersuchen.

Tabelle 4-5 zeigt alle präspezifizierten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte der Studie MARIPOSA inklusive ihrer kategorialen Operationalisierung.

Tabelle 4-5: Präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie MARIPOSA

Subgruppe	Subgruppenmerkmal
Alter in Jahren	<65, ≥65; <75, ≥75
Geschlecht	Männlich, weiblich
Abstammung	Asiatisch, nicht asiatisch
Gewicht	<80 kg, ≥80 kg
Art der Mutation	EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub
Hirnmetastasen in der Anamnese	Ja, nein
ECOG-Status zur Baseline	0, 1
Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher	Ja, Nein

Eine Übersicht, über die im statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen, ist der Tabelle 4-5 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die in der Tabelle 4-5 aufgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests wurden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt.

Bei Endpunkten, die mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet werden, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells basierend auf dem Hazard Ratio ermittelt. Die Berechnung des p-Wert des Interaktionsterms für binäre Analysen erfolgt basierend auf dem Relativen Risiko mittels eines Poisson Regressionsmodells.

Wenn ein signifikanter Interaktionstest (p-Wert <0,05) vorliegt, werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Andernfalls wird keine nach Subgruppenkategorien getrennte Analyse präsentiert. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen beinhalten die vom G-BA vorgegebenen Faktoren, die bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studien nicht auf die Subgruppenanalysen gepowert sind und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind zudem die zum Teil kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

Subgruppenanalysen werden gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.3 dargestellt, sofern die jeweiligen resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und, bei binären Ereignissen, je Merkmal in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu- lassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (ab- geschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MARIPOSA (NCT04487080, 73841937NSC3003)	ja	ja	Laufend (Rekrutierung beendet)	Studiendauer: Ereignisgesteuert Datenschnitte: <u>1. Datenschnitt</u> 11. August 2023 <u>120-Tage</u> <u>Sicherheits-</u> <u>datenschnitt</u> 17. November 2023 <u>EMA-</u> <u>Datenschnitt</u> 13. Mai 2024 <u>Finaler</u> <u>Datenschnitt</u> 4. Dezember 2024	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib
COCOON (NCT06120140)	nein	ja	Laufend (Rekrutierung beendet)	Studiendauer: Ereignisgesteuert Datenschnitte: Noch keine	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab (verbessertes Hautmanagement) vs. Lazertinib in Kombination mit Amivantamab (Standard Hautmanagement)
Abkürzungen: vs.: versus					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Angaben aus Tabelle 4-6 wurden zum 12.12.2024 erfasst.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
COCOON	Kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

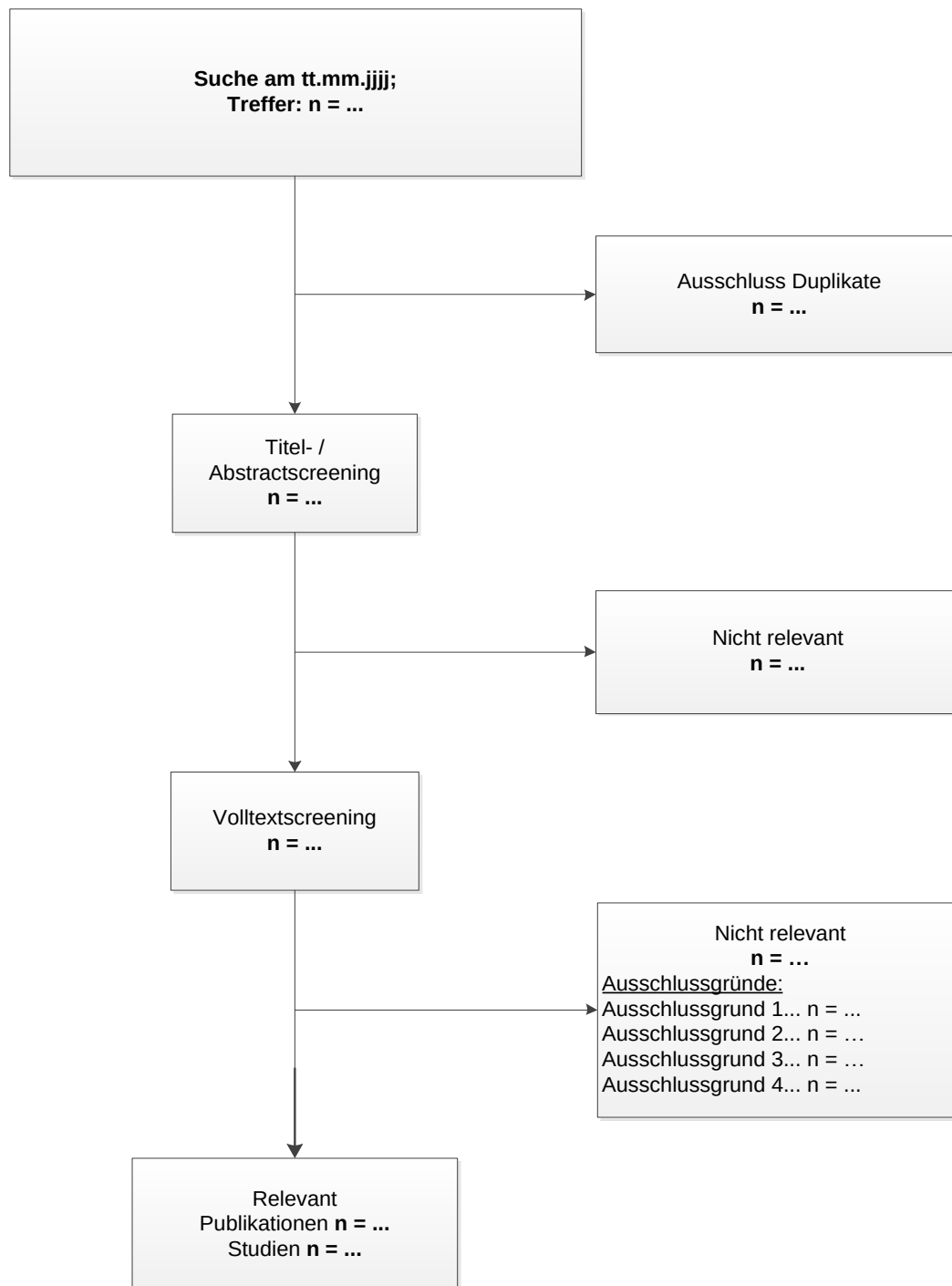


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

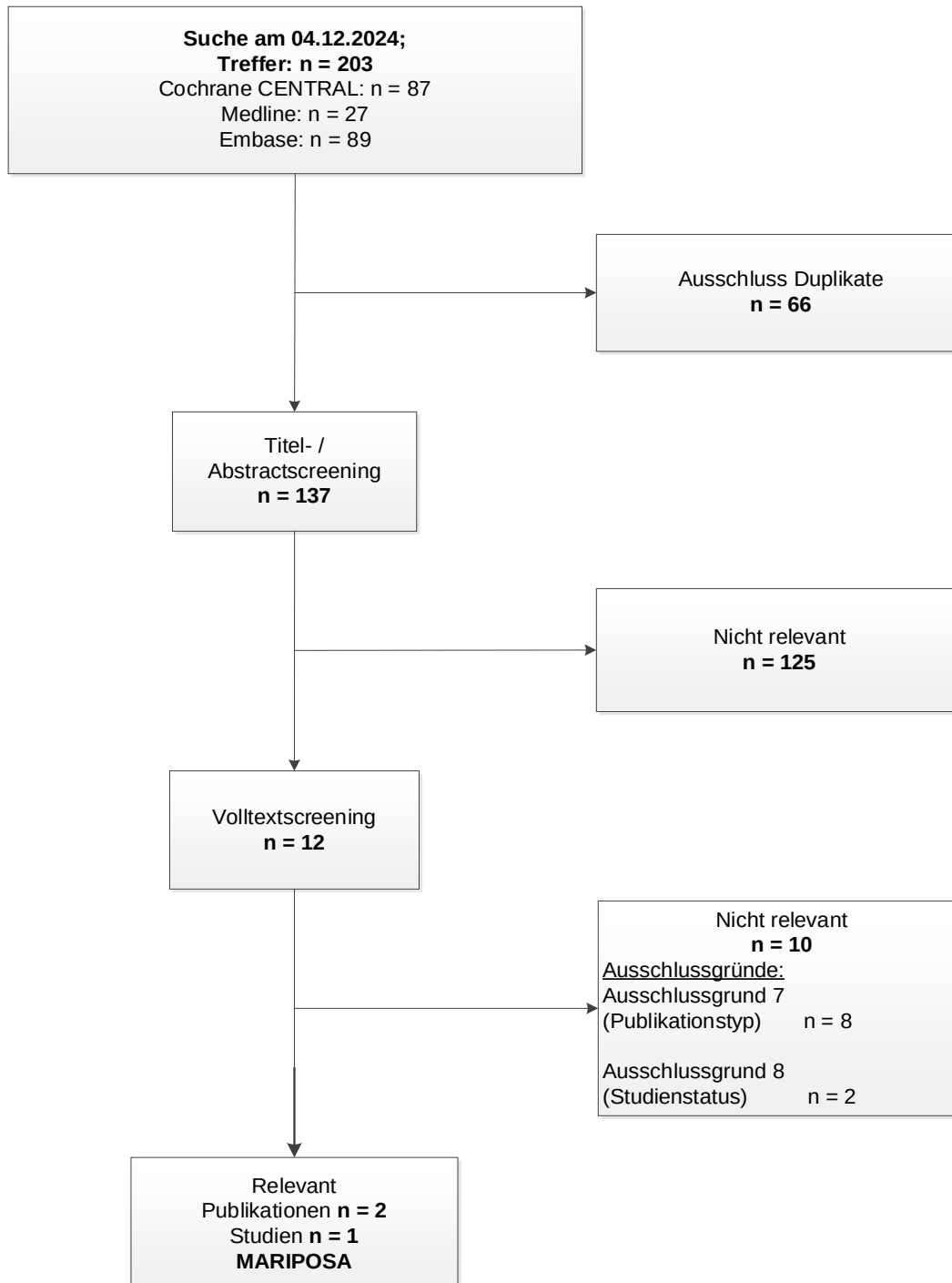


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Lazertinib in Kombination mit Amivantamab wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane CENTRAL durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04.12.2024). Die Suche nach Publikationen mit RCT mit Lazertinib oder Amivantamab ergibt zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 203 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=66) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 137 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 125 Publikationen für die Bewertung im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 12 verbleibenden Publikationen werden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen zwei Publikationen den vorgegebenen Anforderungen.

Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien gemäß der Fragestellung ergibt zwei relevante Publikationen (15, 78), die sich auf die klinische Studie MARIPOSA beziehen (Abbildung 4-2).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MARIPOSA (NCT04487080)	Clinicaltrials.gov NCT04487080 (79) EU-CTR EudraCT 2020-000743-31 (80) CTIS 2023-506576-27-00 (81)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand vom 06.12.2024.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Lazertinib in Kombination mit Amivantamab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und CTIS durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.12.2024). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) verzichtet werden (25). Die Studienregistersuche nach RCT mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde (Tabelle 4-8). Die Studie MARIPOSA wird in den Registern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR und CTIS identifiziert.

Durch die Suche im Arzneimittelinformationssystem AMIce und auf dem Suchportal der EMA werden keine Ergebnisberichte zur Studie MAIRPOSA gefunden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
MARIPOSA (73841937NSC3003)	Zusammenfassende Dokumentation (Vorgangsnummer 2022-01-015-D-788) (82))	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Angaben in Tabelle 4-9 entsprechen dem Stand vom 27.11.2024.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-10: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MARIPOSA (73841937NSC3003)	ja	ja	nein	ja (65)	ja (79-81)	ja (15, 78, 82)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (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. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MARIPOSA (73841937NSC3003)	RCT, dreiarmlig, parallel, teil- verblindet, multizentrisch, global, Phase III	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21- L858R-Sub	<u>Arm A (n=429):</u> Lazertinib in Kombination mit Amivantamab <u>Arm B (n=429):</u> Osimertinib <u>Arm C (n=216)</u> Lazertinib	Screening-Phase Bis zu 28 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase Ereignisgesteuert (Behandlung ab Tag 1 des Zyklus 1 bis zur Visite zum Behandlungsende (innerhalb 30 Tage nach letzter Dosis) Follow-Up Phase Beginnt nach Visite zum Behandlungsende und endet bei Ende der Studie, Tod, Lost to follow-up oder Widerruf der Einwilligung, je nachdem, was zuerst eintritt. Open-Label Extension: Nach der primären PFS- Analyse wird die Studie in eine OLE-Phase übergehen 1. Datenschnitt 11.08.2023	Ort <i>Studienzentren</i> 262 Zentren, von denen 219 Zentren Studienteilnehmer einschlossen in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Israel, Italien, Japan, Malaysia, Mexiko, den Niederlanden, Polen, Portugal, der Russischen Föderation, Südkorea, Spanien, Taiwan, Thailand, der Türkei, der Ukraine, dem Vereinigten Königreich und	Primärer Endpunkt • Progressionsfreies Überleben (PFS) Weitere Endpunkte • Gesamtüberleben (OS) • Objektive Ansprechrate (ORR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Progressionsfreies Überleben nach der ersten Folgetherapie (PFS2) • Zeit bis zur symptomatischen Progression (TTSP) • Intrakranielles progressionsfreies Überleben

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

				120-Tage Sicherheitsdatenschnitt 17. 11.2023 EMA-Datenschnitt 13.05.2024 Finaler-Datenschnitt 04.12.2024	den Vereinigten Staaten (einschließlich Puerto Rico). Zeitraum <i>Start der Studie</i> 16.10.2020 Studie laufend	(intracranial PFS) • Vorkommen und Schwere von unerwünschten Ereignissen (AEs)) Patientenberichtete Endpunkte: • EQ-5D-5L • NCSLC-SAQ • EORTC QLQ-C30
Abkürzungen: AEs: Adverse Events; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; DOR: Duration Of Response; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben; NCSLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; ORR: Objective Response Rate; OS:Overall Survival; PFS2: Progressionsfreies Überleben in der zweiten Therapielinie; RCT: Randomized Controlled Trial; TTSP: Time To Symptomatic Progression						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventionsarm (Lazertinib + Amivantamab)	Kontrollarm (Osimertinib)	Kontrollarm (Lazertinib)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
MARIPOSA (73841937NSC3003)	Arm A: <u>Amivantamab</u> <i>Zyklus 1 (28 Tage):</i> <i>Tag 1</i> 350 mg i.v. (unabhängig vom Körpergewicht) <i>Tag 2</i> 700 mg i.v. (1050 mg i.v. bei ≥80 kg) <i>Tag 8, 15, 22</i> 1050 mg i.v. (1400 mg i.v. bei ≥80 kg) <i>Zyklus 2+ (28 Tage):</i> <i>Tag 1, 15</i> 1050 mg i.v. (1400 mg i.v. bei ≥80 kg) <u>Lazertinib</u> <i>Zyklus 1+ (28 Tage):</i> 1 x täglich 240 mg (3 x 80 mg Tabletten) p.o., beginnend mit Zyklus 1, Tag 1	Arm B: <u>Osimertinib</u> <i>Zyklus 1+ (28 Tage):</i> 1 x täglich 80 mg (1 x 80 mg Kapsel) p.o., beginnend mit Zyklus 1, Tag 1	Arm C: <u>Lazertinib</u> <i>Zyklus 1+ (28 Tage):</i> 1 x täglich 240 mg (3 x 80 mg Tabletten) p.o., beginnend mit Zyklus 1, Tag 1	<u>Prämedikation</u> Prämedikation vor der Injektion von Amivantamab Erforderlich^{a,b,d,e}: <u>Glukokortikoid</u> <i>Dexamethason</i> Zyklus 1 Tag 1, 2 10 mg i.v. oder p.o. 45-60 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe; oder <i>Methylprednisolon</i> Zyklus 1 Tag 1, 2 40 mg i.v. oder p.o. 45-60 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe <u>Antihistaminikum</u> <i>Diphenhydramine (oder ein Äquivalent)</i> ab Zyklus 1 25 bis 50 mg i.v. oder p.o. i.v. 15-30 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe p.o. 30-60 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe <u>Fiebersenkendes Mittel</u> ab Zyklus 1 <i>Paracetamol</i> (Acetaminophen (oder ein Äquivalent)) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o. i.v. 15-30 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe; p.o. 30-60 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe

Studie	Interventionsarm (Lazertinib + Amivantamab)	Kontrollarm (Osimertinib)	Kontrollarm (Lazertinib)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
				Optional^{a,f}: <u>Glukokortikoid^c</u> Zyklus 1 Tag 8 und darüber hinaus Dexamethason 10 mg i.v. oder p.o. oder Methylprednisolon 40 mg i.v. oder p.o. i.v. 45-60 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe p.o. 60-90 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe <u>Histamin-H2 Antagonist:</u> ab Zyklus 1 Ranitidin (oder ein Äquivalent) 50 mg i.v., 15-30 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe <u>Antiemetikum:</u> Ondansetron (oder ein Äquivalent) ab Zyklus 1 8 mg i.v., 15-30 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe 16 mg p.o., 15-30 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe <u>Postmedikation</u> Postmedikation nach der Amivantamab-Infusion^a Nach der Infusion können optionale Medikamente verschrieben und bis zu 48 Stunden nach der Infusion eingenommen werden (sofern klinisch angezeigt und nach Ermessen des Studienarztes).

Studie	Interventionsarm (Lazertinib + Amivantamab)	Kontrollarm (Osimertinib)	Kontrollarm (Lazertinib)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
				• <u>Glukokortikoid</u> Dexamethason (oder ein vergleichbares Kortikosteroid) 8-16 mg i.v. oder p.o. • <u>Antihistaminikum</u> Diphenhydramin (oder Äquivalent) 25-50 mg i.v. oder p.o. • <u>Fiebersenkendes Mittel</u> Paracetamol (Acetaminophen oder Äquivalent) 650-1000 mg i.v. oder p.o. • <u>Opiate</u> Meperidin 25-100 mg i.v. oder p.o. • <u>Antiemetikum:</u> Ondansetron (oder ein Äquivalent) 8 mg i.v. oder 16 mg p.o.
a: Wenn ein in dieser Tabelle aufgeführtes Medikament vor Ort nicht verfügbar ist, können ein ähnliches Medikament und eine ähnliche Dosis entsprechend den örtlichen Richtlinien ersetzt und verabreicht werden. b: Teilnehmer, für die erforderliche Medikamente kontraindiziert sind, sollten mit ihrem Studienarzt alternative Optionen evaluieren. Wenn alternative Medikamente für die oben genannten Zwecke nicht geeignet sind, sind die Teilnehmer nicht verpflichtet, die entsprechenden Medikamente einzunehmen. c: Ab Zyklus 1 Tag 8 können Teilnehmer, bei denen am Tag 1 oder 2 des Zyklus 1 eine infusionsbedingte Reaktion auftrat, bei entsprechender klinischer Indikation Steroide verabreicht werden. d: Die empfohlene Dexamethason Dosis beträgt 10 mg und sollte nicht unter 9,8 mg liegen. e: Erforderliche Glukokortikoide, Antihistaminika und fiebersenkende Mittel vor der Infusion können intravenös oder oral verabreicht werden. f: Das optionale Glukokortikoid kann vor der Infusion i.v. oder oral verabreicht werden. Abkürzungen: i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p.o.: peroral				

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analysepopulation / Merkmal	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Gesamt
Demographische Charakteristika			
Alter in Jahren			
N	429	429	858
<65	235 (54,8%)	237 (55,2%)	472 (55%)
≥65	194 (45,2%)	192 (44,8%)	386 (45%)
N	429	429	858
<75	378 (88,1%)	376 (87,6%)	754 (87,9%)
≥75	51 (11,9%)	53 (12,4%)	104 (12,1%)
N	429	429	858
Mittelwert (SD)	62,72 (10,627)	61,94 (11,521)	62,33 (11,083)
Median	64,0	63,0	63,0
Range	(25; 88)	(28; 88)	(25; 88)
Geschlecht			
N	429	429	858
Weiblich n (%)	275 (64,1%)	251 (58,5%)	526 (61,3%)
Männlich n (%)	154 (35,9%)	178 (41,5%)	332 (38,7%)
Gewicht			
N	429	429	858
<80	376 (87,6%)	368 (85,8%)	744 (86,7%)
≥ 80	53 (12,4%)	61 (14,2%)	114 (13,3%)
N	429	429	858
Mittelwert (SD)	64,37 (13,433)	63,8 (13,442)	64,09 (13,433)
Median	62,5	62,4	62,5
Range	(31,6; 118)	(35,2; 109)	(31,6; 118)
Größe			
N	429	429	858
Mittelwert (SD)	161,27 (8,733)	162,1 (8,982)	161,69 (8,863)
Median	160,0	162,0	161,0
Range	(140; 189)	(140,6; 192,1)	(140; 192,1)

Analysepopulation / Merkmal	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Gesamt
BMI			
N	429	429	858
Mittelwert (SD)	24,65 (4,265)	24,15 (4,047)	24,4 (4,162)
Median	24,1	23,7	23,8
Range	(14,2; 39,6)	(15,6; 42,9)	(14,2; 42,9)
Abstammung			
N	429	429	858
Weiß	164 (38,2%)	165 (38,5%)	329 (38,3%)
Schwarz oder afroamerikanisch	4 (0,9%)	3 (0,7%)	7 (0,8%)
Asiatisch	250 (58,3%)	251 (58,5%)	501 (58,4%)
Multiple	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)
Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	7 (1,6%)	7 (1,6%)	14 (1,6%)
Unbekannt	2 (0,5%)	1 (0,2%)	3 (0,3%)
N	429	429	858
Asiatisch	250 (58,3%)	251 (58,5%)	501 (58,4%)
Nicht asiatisch/Unbekannt	177 (41,5%)	177 (41,4%)	354 (41,4%)
N	429	429	858
Hispanisch oder lateinamerikanisch	56 (13,1%)	45 (10,5%)	101 (11,8%)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	371 (86,5%)	382 (89%)	753 (87,8%)
Unbekannt	2 (0,5%)	2 (0,5%)	4 (0,5%)
ECOG-Status zur Baseline			
N	429	429	858
0	141 (32,9%)	149 (34,7%)	290 (33,8%)
1	288 (67,1%)	280 (65,3%)	568 (66,2%)
Vorgeschichte Rauchen			
N	429	429	858
Ja	130 (30,3%)	134 (31,2%)	264 (30,8%)
Nein	299 (69,7%)	295 (68,8%)	594 (69,2%)

Analysepopulation / Merkmal	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Gesamt
Erkrankungsspezifische Charakteristika			
Vorgeschichte Hirnmetastasen			
N	429	429	858
Ja	255 (59,4%)	255 (59,4%)	510 (59,4%)
Nein	174 (40,6%)	174 (40,6%)	348 (40,6%)
Hirnmetastasen bei Baseline			
N	429	429	858
Ja	251 (58,5%)	257 (59,9%)	508 (59,2%)
Nein	178 (41,5%)	172 (40,1%)	350 (40,8%)
Mutationstyp			
N	429	429	858
EGFR-Exon-19-Del	258 (60,1%)	257 (59,9%)	515 (60%)
EGFR-Exon-21-L858R-Sub	171 (39,9%)	172 (40,1%)	343 (40%)
Zeit seit der initialen Lungenkrebsdiagnose (Monate)			
N	429	429	858
Mittelwert (SD)	4,78 (14,898)	4,61 (15,239)	4,7 (15,061)
Median	1,5	1,4	1,4
Range	(0,2; 207,9)	(0,3; 162,8)	(0,2; 207,9)
Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung (Monate)			
N	429	429	858
Mittelwert (SD)	1,67 (1,819)	1,49 (1,108)	1,58 (1,507)
Median	1,3	1,2	1,3
Range	(0,2; 24,1)	(0,1; 11,7)	(0,1; 24,1)
Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zur initialen Diagnose			
N	428	429	858
Adenokarzinom	417 (97,4%)	415 (96,7%)	832 (97,1%)
Großzelliges Karzinom	3 (0,7%)	0	3 (0,4%)
Plattenepithelkarzinom	6 (1,4%)	5 (1,2%)	11 (1,3%)
Andere	2 (0,5%)	9 (2,1%)	11 (1,3%)

Analysepopulation / Merkmal	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Gesamt
Histologischer Grad zur initialen Diagnose			
N	211	230	441
Moderat differenziert	90 (42,7%)	108 (47%)	198 (44,9%)
Schlecht differenziert	61 (28,9%)	61 (26,5%)	122 (27,7%)
Gut differenziert	46 (21,8%)	50 (21,7%)	96 (21,8%)
Andere	14 (6,6%)	11 (4,8%)	25 (5,7%)
Krebsstadium zur initialen Diagnose			
N	429	429	858
IA	10 (2,3%)	9 (2,1%)	19 (2,2%)
IB	12 (2,8%)	8 (1,9%)	20 (2,3%)
IIA	2 (0,5%)	2 (0,5%)	4 (0,5%)
IIB	5 (1,2%)	3 (0,7%)	8 (0,9%)
IIIA	3 (0,7%)	6 (1,4%)	9 (1%)
IIIB	14 (3,3%)	10 (2,3%)	24 (2,8%)
IIIC	4 (0,9%)	5 (1,2%)	9 (1%)
IVA	146 (34%)	150 (35%)	296 (34,5%)
IVB	233 (54,3%)	236 (55%)	469 (54,7%)
Histologischer Grad zum Screening			
N	209	237	446
Moderat differenziert	86 (41,1%)	111 (46,8%)	197 (44,2%)
Schlecht differenziert	59 (28,2%)	66 (27,8%)	125 (28%)
Gut differenziert	46 (22%)	49 (20,7%)	95 (21,3%)
Andere	18 (8,6%)	11 (4,6%)	29 (6,5%)
Krebsstadium zum Screening			
N	429	429	858
IIIA	1 (0,2%)	3 (0,7%)	4 (0,5%)
IIIB	11 (2,6%)	5 (1,2%)	16 (1,9%)
IIIC	3 (0,7%)	3 (0,7%)	6 (0,7%)
IVA	131 (30,5%)	119 (27,7%)	250 (29,1%)
IVB	283 (66%)	299 (69,7%)	582 (67,8%)

Analysepopulation / Merkmal	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Gesamt
Lokalisation von Metastasen zum Screening			
N	421	424	845
Knochen	14 (3,3%)	5 (1,2%)	19 (2,2%)
Leber	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)
Gehirn	11 (2,6%)	5 (1,2%)	16 (1,9%)
Lymphknoten	11 (2,6%)	9 (2,1%)	20 (2,4%)
Nebenniere	0	1 (0,2%)	1 (0,1%)
Lunge	20 (4,8%)	22 (5,2%)	42 (5%)
Andere	14 (3,3%)	16 (3,8%)	30 (3,6%)
Multiple	350 (83,1%)	365 (86,1%)	715 (84,6%)
Medizinische Vorgeschichte			
Anzahl der vorherigen Behandlungen			
N	429	429	858
Mittelwert (SD)	0,02 (0,135)	0,02 (0,151)	0,02 (0,143)
Median	0,0	0,0	0,0
Range	(0; 1)	(0; 1)	(0; 1)
Vorherige Therapien ab dem frühen Behandlungsstadium			
N	429	429	858
Vorherige systemische Therapie	8 (1,9%)	10 (2,3%)	18 (2,1%)
Vorherige Radiotherapie	73 (17%)	65 (15,2%)	138 (16,1%)
Vorherige Operationen oder Prozeduren im Zusammenhang mit der Krebserkrankung	53 (12,4%)	49 (11,4%)	102 (11,9%)
Vorherige adjuvante Therapie	8 (1,9%)	9 (2,1%)	17 (2%)
Vorherige neo-adjuvante Therapie	0	1 (0,2%)	1 (0,1%)
Palliativ	0	0	0
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SD: Standardabweichung Quelle: (83)			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Bei der Studie MARIPOSA handelt sich um eine teil-verblindete, randomisierte, multizentrische, globale Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer EGFR-Mutation (Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub).

Die Randomisierung in die drei Studienarme erfolgt in einem 2:2:1-Verhältnis mittels eines Interactive Web Response System (IWRS) nach dem Zufallsprinzip anhand eines computergenerierten Randomisierungsplans, der vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Die Patienten werden mittels permutierter Blockrandomisierung zugeteilt und stratifiziert nach Mutationstyp (EGFR-Exon-19-Del vs. EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Vorgeschichte der Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden). Das IWRS wird verwendet, um für jeden Studienteilnehmer einen eindeutigen Behandlungscode festzulegen, der die Behandlungszuweisung und das passende Medikationsset für den Teilnehmer bestimmt.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In die Studie MARIPOSA wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 1074 Patienten randomisiert, von welchen 429 Patienten dem Lazertinib + Amivantamab-Arm, 429 Patienten dem Osimertinib-Arm und 216 Patienten dem Lazertinib-Arm zugewiesen wurden.

In die Studie MARIPOSA werden ausschließlich erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen. Primäres erkrankungsbezogenes Kriterium für den Einschluss in die Studie ist das Vorliegen eines neu diagnostizierten, histologisch oder zytologisch bestätigten NSCLC, welches lokal fortgeschritten oder metastasiert ist und eine kurative Therapie einschließlich chirurgischer Resektion oder Chemotherapie nicht in Frage kommen.

Dabei müssen die Patienten einen Tumor haben, der eine EGFR-Exon-19-Del- oder Exon-21-L858R-Sub aufweist, eine messbare Läsion haben, die zuvor nicht bestrahlt worden war (entsprechend RECIST v1.1 Kriterien), einen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status von 0 oder 1 haben sowie über eine angemessene Organ- und Knochenmarkfunktion verfügen. Teilnehmer, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine vorherige systemische Behandlung für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung im Stadium III oder eine metastasierte Erkrankung im Stadium IV erhalten hatten, symptomatische Hirnmetastasen aufwiesen oder zuvor mit einem EGFR-TKI (Tyrosinkinase-Inhibitor) behandelt worden waren, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

4.3.1.2.1.3 Intervention

Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage.

Den Studienteilnehmern der Interventionsgruppe (Arm A) wird im Rahmen der Behandlung mit der Kombination aus Lazertinib und Amivantamab einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen eine intravenöse Infusion von Amivantamab verabreicht (1050 mg bei einem Körpergewicht <80 kg, 1400 mg Amivantamab bei einem Körpergewicht $\geq$ 80 kg) mit Aufteilung der ersten Dosis auf Tag 1 (350 mg) und Tag 2 (700 mg, wenn Körpergewicht <80 kg oder 105 mg, wenn das Körpergewicht $\geq$ 80 kg ist). Ab Woche fünf erhalten die Teilnehmer Amivantamab zweiwöchentlich als intravenöse Infusion (1050 mg bei einem Körpergewicht < 80 kg, 1400 mg Amivantamab bei einem Körpergewicht $\geq$ 80 kg). Die Lazertinib-Tabletten (3 x 80 mg) werden über den gesamten Zeitraum einmal täglich oral selbst eingenommen.

Es sind verschiedene Prämedikationen vor der Behandlung mit Amivantamab erforderlich oder optional möglich. Im ersten Zyklus an Tag 1 und 2 muss Dexamethason oder Methylprednisolon, in allen Zyklen Diphenhydramine und Paracetamol verabreicht werden. Optionale Prämedikationen vor der Infusion schließen Dexamethason und Methylprednisolon sowie Ranitidin und Ondansetron mit ein. Nach der Amivantamab-Infusion können im Rahmen der Postmedikation optionale Medikamente wie Dexamethason, Diphenhydramin, Paracetamol Meperidin und Ondansetron verschrieben und bis zu 48 Stunden nach der Infusion eingenommen werden.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe (Arm B) werden mit Osimertinib als Monotherapie behandelt. Osimertinib (1 x 80 mg) wird über den gesamten Zeitraum einmal täglich oral selbst eingenommen.

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe (Arm C) werden mit Lazertinib als Monotherapie behandelt. Lazertinib (3 x 80 mg) wird über den gesamten Zeitraum einmal täglich oral selbst eingenommen.

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie

Die Studie umfasst eine Screening-Phase, eine Behandlungsphase und eine Nachbeobachtungsphase. Das Screening erfolgt innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. Um randomisiert zu werden, muss bei allen Teilnehmern zuvor ein NSCLC diagnostiziert worden sein, welches eine EGFR-Mutation mit Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub aufweist.

Die Behandlungsphase eines Teilnehmers beginnt am ersten Tag von Zyklus 1 und wird in 28-tägigen Zyklen bis zur Visite zum Behandlungsende (etwa 30 Tage nach Absetzen der Studienbehandlung) fortgesetzt.

Teilnehmer, die die ihnen zugewiesene Studienbehandlung aus irgendeinem Grund abbrechen, werden in der Follow-up-Phase hinsichtlich des Überlebens und der symptomatischen Progression beobachtet. Die Follow-up-Phase beginnt nach der Visite zum Behandlungsende und dauert bis zum Ende der Studie, bis zum Tod, bis zum Lost to follow-up oder bis zum Widerruf der Einwilligung, je nachdem, was zuerst eintritt.

Nach der primären Wirksamkeitsanalyse (wenn etwa 560 PFS-Ereignisse in allen Armen zusammen aufgetreten sind) wird die Behandlung in einer Open-Label-Extensionsphase (OLE), bis zur abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens, fortgesetzt.

Nach der finalen Analyse des Gesamtüberlebens können Teilnehmer, die während der OLE-Phase weiterhin von der/den Studienbehandlung(en) profitieren, gemäß der Einschätzung ihres Studienarztes, weiterhin Zugang zu Studienbehandlung(en) erhalten, indem sie an der Langzeit-Extensionsphase (LTE) teilnehmen. Die LTE-Phase endet, wenn alle Patienten die Studienbehandlung beendet oder abgebrochen haben, oder vier Jahre nach der lokalen Zulassung der Studienmedikation für die vorliegende Indikation, je nachdem, was zuerst eintritt.

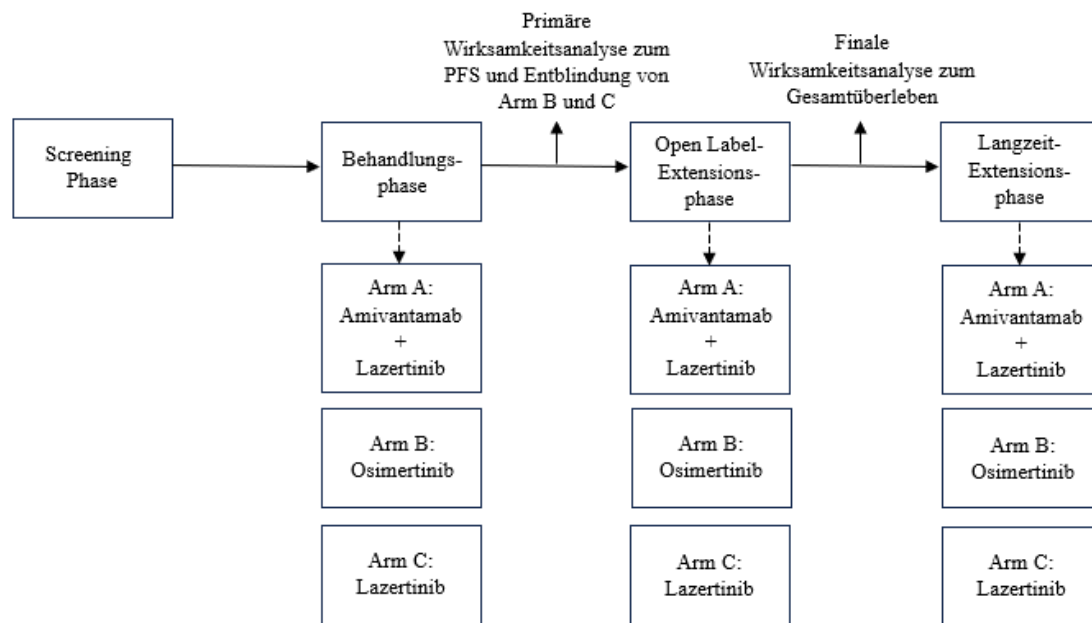


Abbildung 4-3: Schematischer Überblick der Studienphasen der Studie MARIPOSA

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die Studie MARIPOSA wurde am 16. Oktober 2020 initiiert. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Nutzendossiers liegen Ergebnisse aus dem 1. Datenschnitt zum 11. August 2023 und dem EMA-Datenschnitt zum 13. Mai 2024 vor. Der 1. Datenschnitt stellt die im Protokoll präspezifizierte primäre Analyse der Studie MARIPOSA dar, die nach Eintritt von insgesamt 560 PFS-Ereignissen geplant war. Der EMA-Datenschnitt stellt die von der EMA angeforderte Analyse im Rahmen des regulatorischen Zulassungsprozesses dar. Im Rahmen des EMA-Bewertungsberichtes zu Tag 120, wurden aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben seitens der europäischen Zulassungsbehörde angefragt, um einen potenziellen Überlebensvorteil in der gegenständlichen Patientenpopulation bewerten zu können (vgl. Abschnitt 1.3.6 Conclusion on Clinical Efficacy aus dem Lazertinib Bewertungsbericht zu Tag 120; Amivantamab 1. Request for Supplementary Information – 4.4.6 Conclusion on the clinical efficacy) (84, 85). Dieser Anfrage ist Johnson & Johnson nachgekommen. Für die Nutzenbewertung werden diese aktuellen Daten der Studie MARIPOSA aus dem regulatorisch angeforderten EMA-Datenschnitt zum 13. Mai 2024 vollständig dargestellt.

Die präspezifizierte finale Analyse zum Gesamtüberleben der Studie MARIPOSA war nach Eintritt von insgesamt 490 Todesfällen (über alle drei Studienarme hinweg) geplant. Dies entspricht in etwa 390 Todesfällen kombiniert aus den Studienarmen A) zu Lazertinib in Kombination mit Amivantamab und B) zu Osimertinib. Die finale Analyse wurde am 4. Dezember 2024 durchgeführt. Die Daten werden zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch ausgewertet. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib ist im finalen Datenschnitt statistisch signifikant (9).

4.3.1.2.1.7 Folgetherapien

In der Studie MARIPOSA sind antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkung möglich und liegen im Ermessen des Prüfarztes. Das Studienprotokoll der Studie MARIPOSA listet eine radiographische Krankheitsprogression gemäß RECIST als Abbruchgrund für die Studienmedikation. Dabei ist eine Weiterführung der Studienmedikation nach radiographischer Krankheitsprogression in Absprache mit dem medizinischen Monitor erlaubt, wenn dies in Übereinstimmung mit lokaler Behandlungspraxis steht und der Prüfarzt in der Weiterbehandlung einen klinischen Nutzen für den Patienten feststellt (86). Insbesondere für den Kontrollarm stellt eine Weiterbehandlung mit einem EGFR-TKI der dritten Generation nach radiographischen Krankheitsprogress in Deutschland eine gängige und adäquate Behandlungspraxis dar, die auch im Rahmen der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie aufgeführt wird (21). Im Rahmen der Studiendokumentation werden die Abbruchgründe der Studienmedikation erfasst. Eine Darstellung erfolgt im Rahmen des Flow-Charts in Anhang 4-E. Gründe für die Entscheidung für oder gegen eine Folgetherapie werden im Rahmen der Studie MARIPOSA nicht erfasst (34).

Zum EMA-Datenschnitt haben 236 (55%) Patienten im Interventionsarm mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab und 283 (66%) Patienten im Kontrollarm mit Osimertinib die Studienmedikation abgebrochen. Dabei wurde für 133 Patienten im Interventionsarm und für 186 Patienten im Kontrollarm eine erste Folgetherapie dokumentiert (87). Eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation nach radiographischem Krankheitsprogress wurde dabei nicht als Folgetherapie erfasst. Wurden Patienten jedoch nicht mehr im Rahmen der Studie, sondern unter Verwendung von kommerzieller Ware mit Osimertinib weiterbehandelt, so wurde dies als Folgetherapie erfasst und berichtet. Im Interventionsarm erhielten insgesamt 104 (55,3%) Patienten ≥ 28 Tage nach radiographischer Progression noch die Studienmedikation Lazertinib in Kombination mit Amivantamab. Im Kontrollarm wurden 135 (51,1%) Patienten ≥ 28 Tage nach Progression mit Osimertinib weiterbehandelt (83).

Unter den dokumentierten ersten Folgetherapien im Kontrollarm stellen Chemotherapie-basierte Regime mit 65% den größten Anteil dar. 15% der Patienten, die eine erste Folgetherapie erhalten haben, erhielten eine Weiterbehandlung mit kommerziellem Osimertinib. Über alle Folgetherapien hinweg, erhielten im Kontrollarm 76% der Patienten mindestens einmal eine Chemo- oder Immuntherapie-basierte Folgetherapie. Im Interventionsarm erhielten ca. die Hälfte aller Patienten ein EGFR-TKI basiertes Regime als erste Folgetherapie. Mit ca. 23% stiegen Patienten nach einer Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab häufig auf kommerziell verfügbares Osimertinib um. Die andere Hälfte der Patienten erhielt Chemotherapie-basierte Therapieregime. Über alle Folgetherapien hinweg, erhielten im Interventionsarm 61% der Patienten mindestens einmal eine Chemo- oder Immuntherapie-basierte Folgetherapie (83, 87).

Versorgungsdaten zeigen, dass ca. 30-40% der in Frage kommenden Patienten, nach einer Erstlinientherapie mit Osimertinib keine Zweitlinientherapie mehr erhalten. Gründe dafür sind unter anderem der explizite Patientenwunsch oder eine zu schnell voranschreitende Krankheitsprogression, die bereits vor Einleitung einer Folgetherapie tödlich endet (88). Der Anteil der Patienten ohne dokumentierter erster Folgetherapie in der Studie MARIPOSA entspricht unter Berücksichtigung von entsprechenden Erkenntnissen aus der deutschen Versorgungsrealität und der Empfehlung für eine Weiterbehandlung mit Osimertinib nach radiographischem Krankheitsprogress dem deutschen Versorgungskontext (21). Insgesamt wurden die Patienten in der Studie MARIPOSA in beiden Studienarmen adäquat weiterbehandelt.

4.3.1.2.1.8 Endpunkte

In der Studie MARIPOSA erfolgt die Erhebung der im Folgenden dargestellten Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Progressionsfreies Überleben

Sekundäre Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Objektive Ansprechrates
- Dauer des Ansprechens
- Progressionsfreies Überleben nach der ersten anschließenden Therapie
- Zeit bis zur symptomatischen Progression
- Intrakranielles progressionsfreies Überleben
- EQ-5D VAS
- NCSLC-SAQ
- EORTC QLQ-C30
- PGIS
- Sicherheit und Verträglichkeit

4.3.1.2.1.9 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in der Studie MARIPOSA zwischen den drei Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten im Anwendungsgebiet typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-13).

Die Studienteilnehmer der Studie MARIPOSA sind im Median im Lazertinib + Amivantamab Arm 64,0 und im Osimertinib Arm 63,0 Jahre alt. Ihr medianer BMI (Body-Mass-Index) liegt bei 24,1 bzw. 23,7. Bei dem überwiegenden Anteil der Studienteilnehmer liegt zur Baseline ein ECOG-Status von 1 vor (67,1% und 65,3%). Die initiale Diagnose der Lungenkrebserkrankung ist im Median 1,5 bzw. 1,4 Monate vor Baseline gestellt worden. Fast alle Patienten (97,4% bzw. 96,7%) hatten zur initialen Diagnose ein Adenokarzinom. Die meisten Patienten wurden im Stadium IV A oder IV B mit der Lungenkrebserkrankung diagnostiziert (88,3% bzw. 90%). Bei einem Großteil der Patienten in beiden Studienarmen wurden bereits bei Screening Metastasen an mehr als einer Lokalisation festgestellt (83,1% vs. 86,1%). Einige Patienten haben vor dem Einschluss in die Studie eine Radiotherapie erhalten (17% und 15,2%). In beiden Armen haben ungefähr 98% der Patienten seit dem frühen Behandlungsstadium noch keine systemische Therapie erhalten.

4.3.1.2.1.10 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie MARIPOSA wurde unter anderem in Studienzentren der Europäischen Union (EU), der Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und in Kanada durchgeführt.

Es wurden an 219 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Israel, Italien, Japan, Malaysia, Mexiko, den Niederlanden, Polen, Portugal, der Russischen Föderation, Südkorea, Spanien, Taiwan, Thailand, der Türkei, der Ukraine, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten (einschließlich Puerto Rico) Patienten in die Studie MARIPOSA eingeschlossen. Ungefähr 38% der eingeschlossenen Patienten sind weißer und ungefähr 58% asiatischer Abstammung. Aus der Betrachtung der Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben geht hervor, dass Patienten mit nicht asiatischer Abstammung in gleichem Maße von einer Therapie mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab profitieren wie Patienten mit asiatischer Abstammung.

Die Studienpopulation ist in den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika ECOG PS (89) sowie im prozentualen Anteil der Patienten in den untersuchten Krankheitsstadien (90) mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar (Tabelle 4-13).

Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf die Versorgung in Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, 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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MARIPOSA	ja	ja	teilweise	teilweise	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme Arm A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und Arm B (Osimertinib) erfolgt sowohl für die Studienteilnehmer als auch für die behandelnden Personen aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen Arm B (Osimertinib) und Arm C (Lazertinib) waren Studienteilnehmer und die behandelnde Person bis zur primären PFS-Analyse verblindet. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1 in den Studienarm A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab), Arm B (Osimertinib) und Arm C (Lazertinib) randomisiert. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines IWRS, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Stratifiziert wurde nach Mutationstyp (EGFR-Exon-19-Del vs. EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Vorgeschichte der Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden).

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie MARIPOSA auf Endpunktebene, da der potenzielle Einfluss des unverblindeten Vergleiches zwischen den verschiedenen Endpunkten differenziert.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial der Studie MARIPOSA ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen. Die Studie MARIPOSA ist damit geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität									HRQoL		Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	Zeit bis zur symptomatischen Progression	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	NCSLC-SAQ	EQ-5D VAS	PGIS	Tumoransprechen ^a	Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie ^a	Intrakranielles Tumoransprechen ^a	Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie ^a	EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	UE
MARIPOSA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Darstellung ergänzender Endpunkte ohne Subgruppenanalysen.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; EuroQol: European Quality of Life; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); NCSLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Das Gesamtüberleben wird in der Studie MARIPOSA als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention to treat.	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für *Gesamtüberleben (OS)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben (OS)						
MARIPOSA	142/429 (33,1%)	NA [NA; NA]	177/429 (41,3%)	37,32 [32,53; NA]	0,77 [0,62; 0,96] p=0,0189	0,0185
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), die Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch), und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), die Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch), und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OS: <i>Gesamtüberleben</i> (Overall Survival); vs.: versus Quelle: (83)						

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 142 Ereignisse (33,1%) und im Kontrollarm 177 Ereignisse (41,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 37,32 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,77 [0,62; 0,96]; $p=0,0189$).

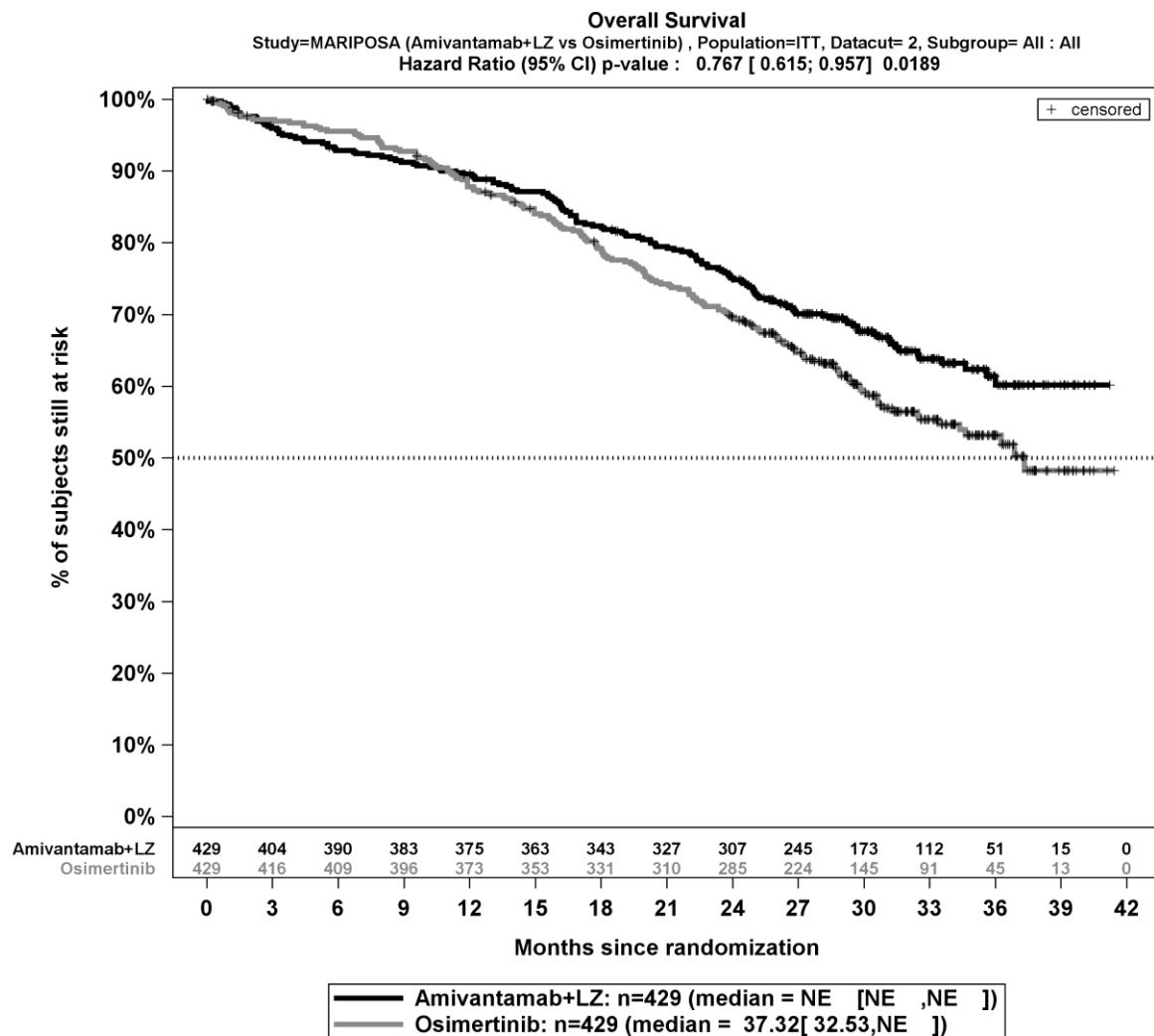


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* (OS) für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Aufgrund der kreuzenden Kaplan-Meier Kurven nach ungefähr 10 Monaten wurde für die Analyse des Gesamtüberlebens die Proportional-Hazard Annahme überprüft. Unter Verwendung skalierten Schoenfeld Residuen ergibt sich kein Hinweis für eine Verletzung der Proportional Hazard Annahme ($p=0,2188$) (91).

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Zeit bis zur symptomatischen Progression

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Die Zeit bis zur symptomatischen Progression wird in der Studie MARIPOSA als zusammengesetzter, sekundärer Endpunkt erhoben. Sie ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und der erstmaligen Dokumentation neuer Lungenkarzinom-bedingter Symptome oder Symptomverschlechterung durch den Studienarzt, die eine Anpassung der systemischen Krebstherapie und/oder eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erfordern. Studienteilnehmer werden zum Zeitpunkt des Todes oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu welchem sie noch am Leben und Ereignis-frei sind. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden sowohl der zusammengesetzte Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> als auch die folgenden Einzelkomponenten ausgewertet und dargestellt: • Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie • Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention <u>Sensitivitätsanalyse:</u> Ergänzend werden die Zeit bis zur symptomatischen Progression und die beschriebenen Einzelkomponenten unter Einbezug der Todesereignisse berichtet. Studienteilnehmer ohne eines der beschriebenen Ereignisse werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu welchem sie noch am Leben und Ereignis-frei sind. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention to treat	

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zur symptomatischen Progression* 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
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention to treat, RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Operationalisierung und Dokumentationslogik des durch die Prüfarzte erhobenen Endpunkts *Zeit bis zur symptomatischen Progression* sind transparent im beigefügten eCRF (electronic Case Report Forms) nachzuvollziehen. Die Dokumentationslogik im eCRF stellt dabei sicher, dass nur Lungenkarzinom spezifische Symptome erfasst werden. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird folglich als hoch eingeschätzt.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für *Zeit bis zur symptomatischen Progression* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie/ Sensitivitätsanalyse	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression						
Hauptanalyse (Zensierung bei Tod) ^e	86/429 (20,0%)	NA [NA; NA]	137/429 (31,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,46; 0,79] p=0,0002	0,0002
Sensitivitäts- Analyse (Tod als Ereignis) ^f	166/429 (38,7%)	NA [35,98; NA]	217/429 (50,6%)	29,47 [26,55; 37,32]	0,72 [0,58; 0,88] p=0,0012	0,0012
Ergänzende Analysen zu Einzelkomponenten						
Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie						
Hauptanalyse (Zensierung bei Tod) ^e	21/429 (4,9%)	NA [NA; NA]	27/429 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,43; 1,35] p=0,3559	0,3544
Sensitivitäts- Analyse (Tod als Ereignis) ^f	149/429 (34,7%)	NA [NA; NA]	189/429 (44,1%)	36,27 [30,62; NA]	0,76 [0,61; 0,94] p=0,0117	0,0114
Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention						
Hauptanalyse (Zensierung bei Tod) ^e	76/429 (17,7%)	NA [NA; NA]	130/429 (30,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,42; 0,74] p<0,0001	<0,0001
Sensitivitäts- Analyse (Tod als Ereignis) ^f	161/429 (37,5%)	NA [36,01; NA]	212/429 (49,4%)	29,93 [27,17; NA]	0,71 [0,57; 0,87] p=0,0009	0,0009
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), die Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch), und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). e: In der Hauptanalyse werden Todesereignisse zensiert. f: In der Sensitivitätsanalyse werden neben den symptomatischen Progressionsereignissen auch Todesereignisse mit in die Analyse einbezogen. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OS: <i>Gesamtüberleben</i> (Overall Survival); vs.: versus Quelle: (83)						

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* im Behandlungsarm 86 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 137 Ereignisse (31,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,60 [0,46; 0,79]; $p=0,0002$).

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* im Behandlungsarm 166 Ereignisse (38,7%) und im Kontrollarm 217 Ereignisse (50,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,72 [0,58; 0,88]; $p=0,0012$).

Es werden ergänzend Analysen zu den Einzelkomponenten des Endpunkts dargestellt.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse der Einzelkomponente *Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* im Behandlungsarm 21 (4,9%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (6,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,76 [0,43; 1,35]; $p=0,3559$).

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse der Einzelkomponente *Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie – Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* im Behandlungsarm 149 Ereignisse (34,7%) und im Kontrollarm 189 Ereignisse (44,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 36,27 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,76 [0,61; 0,94]; $p=0,0117$).

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse der Einzelkomponente *Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (17,7%) und im Kontrollarm 130 Ereignisse (30,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,56 [0,42; 0,74]; $p<0,0001$).

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse der Einzelkomponente *Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* im Behandlungsarm 161 Ereignisse (37,5%) und im Kontrollarm 212 Ereignisse (49,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 29,93 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,71 [0,57; 0,87]; $p=0,0009$).

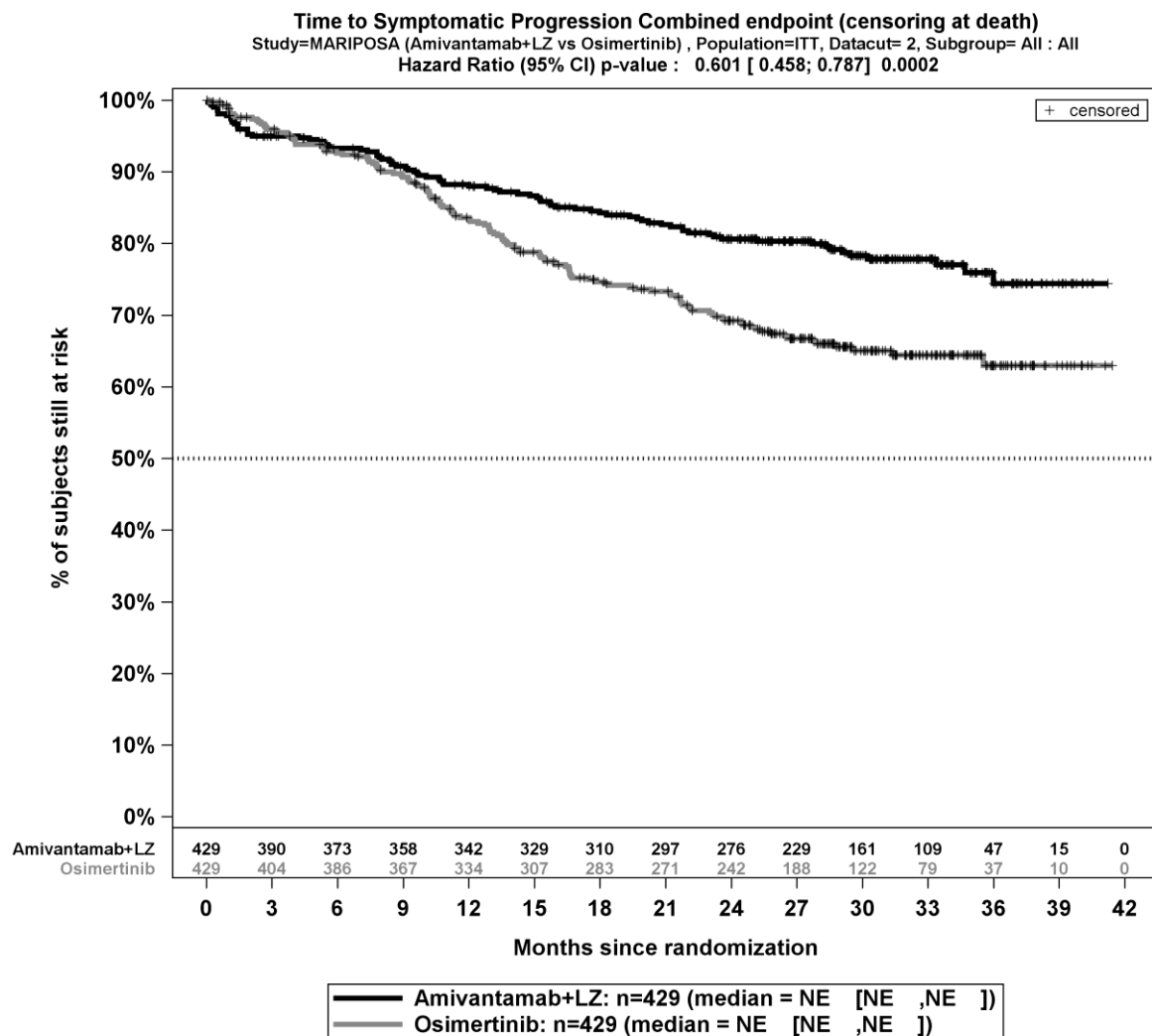


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

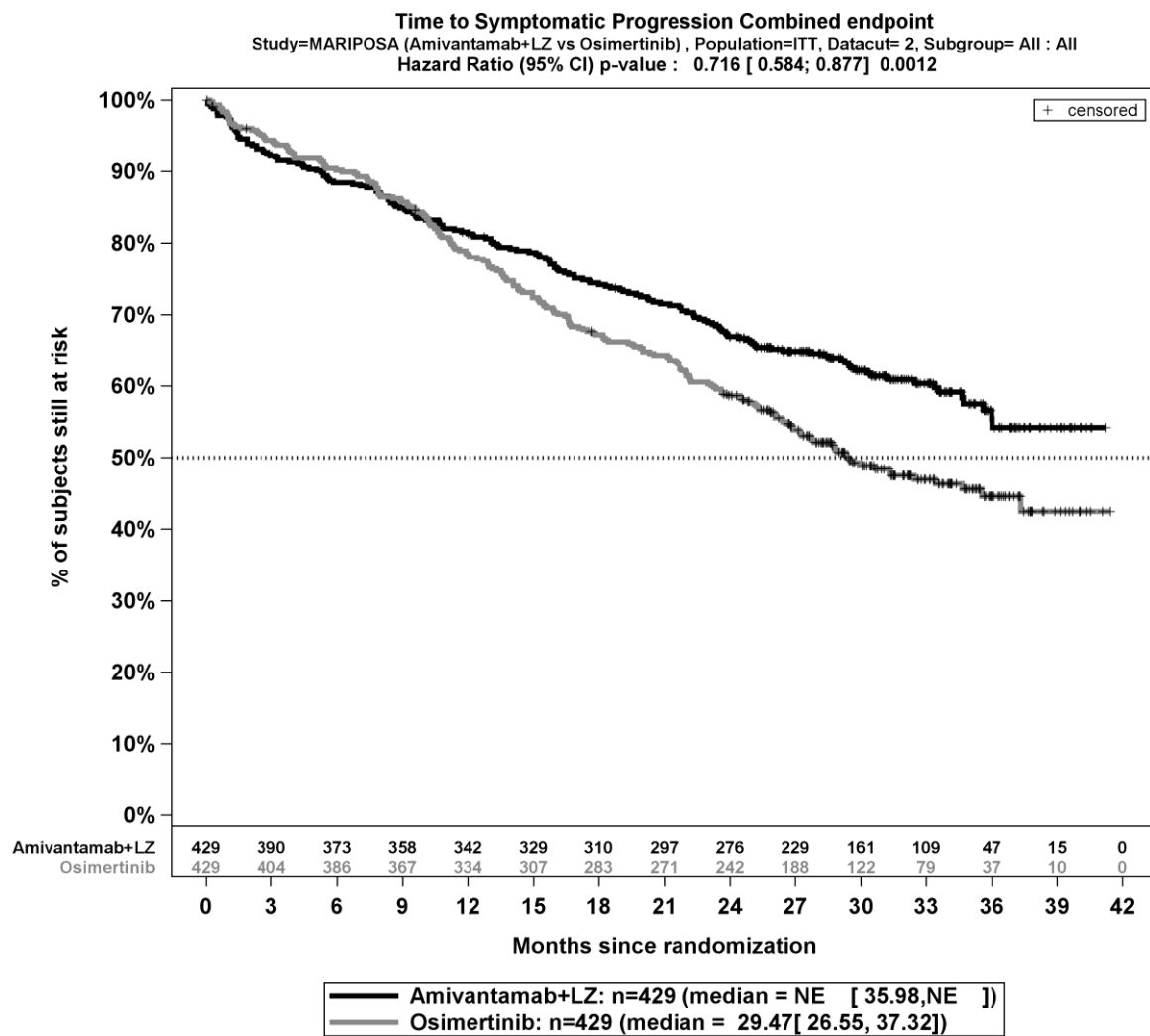


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

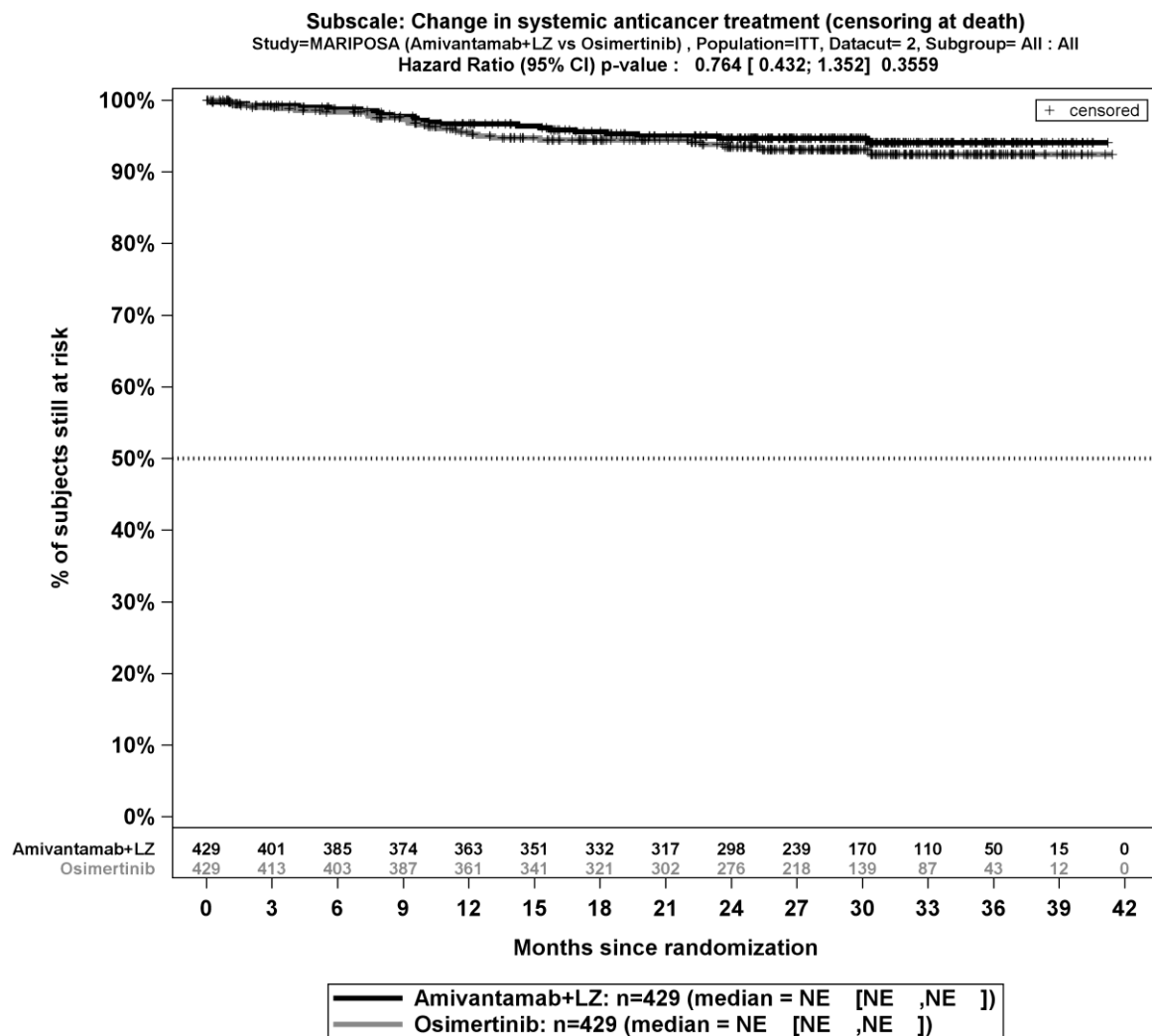


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

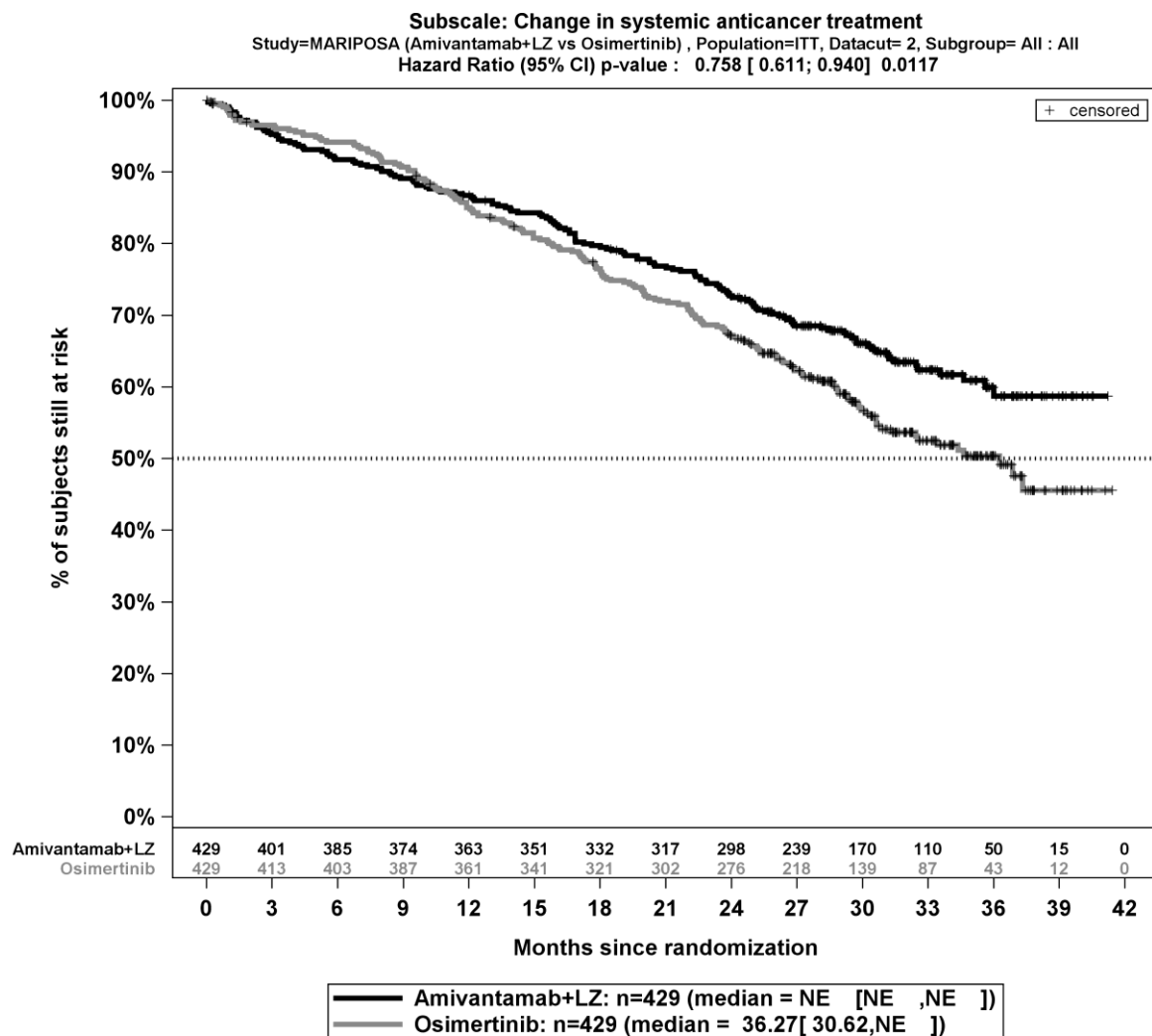


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

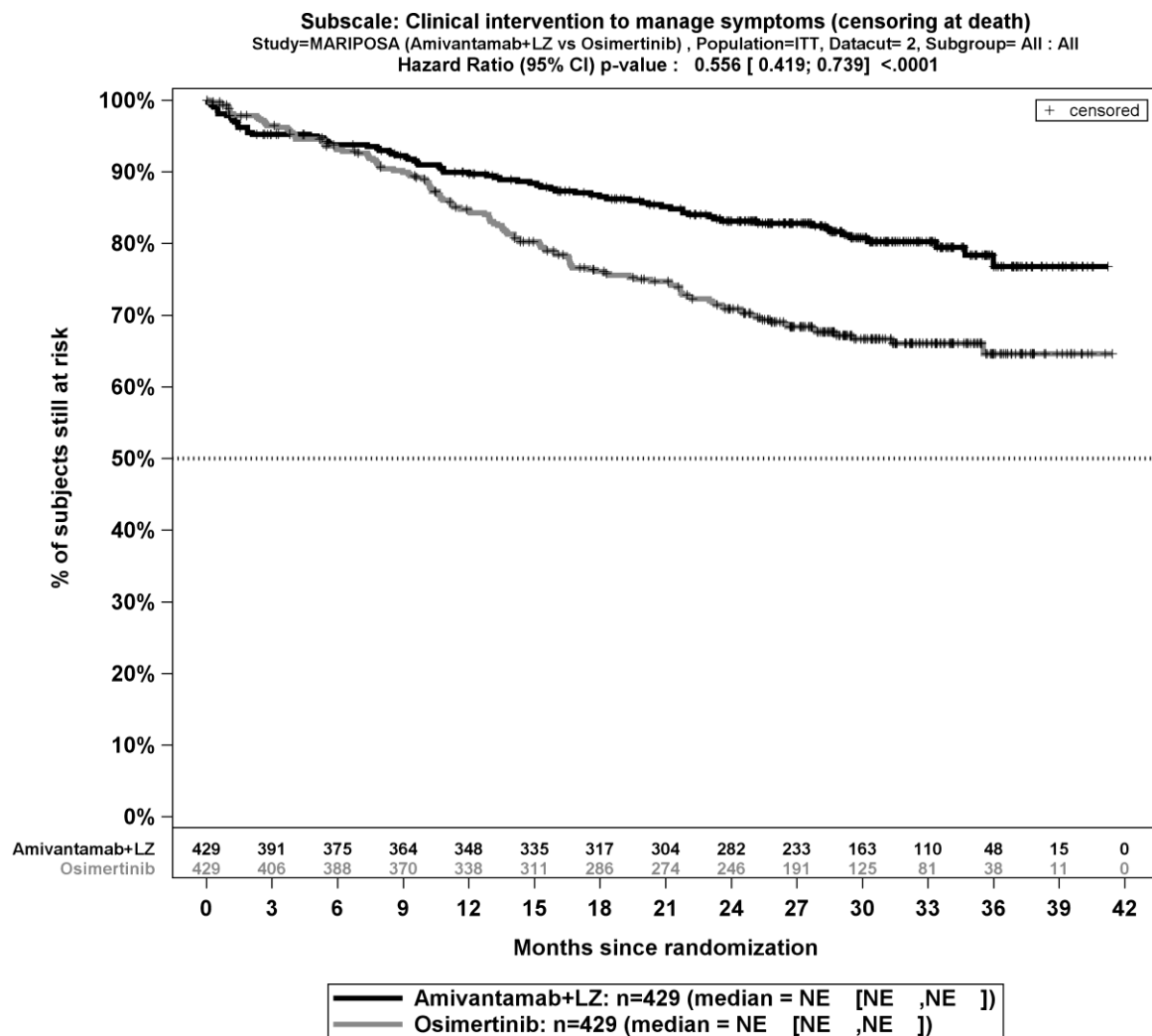


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

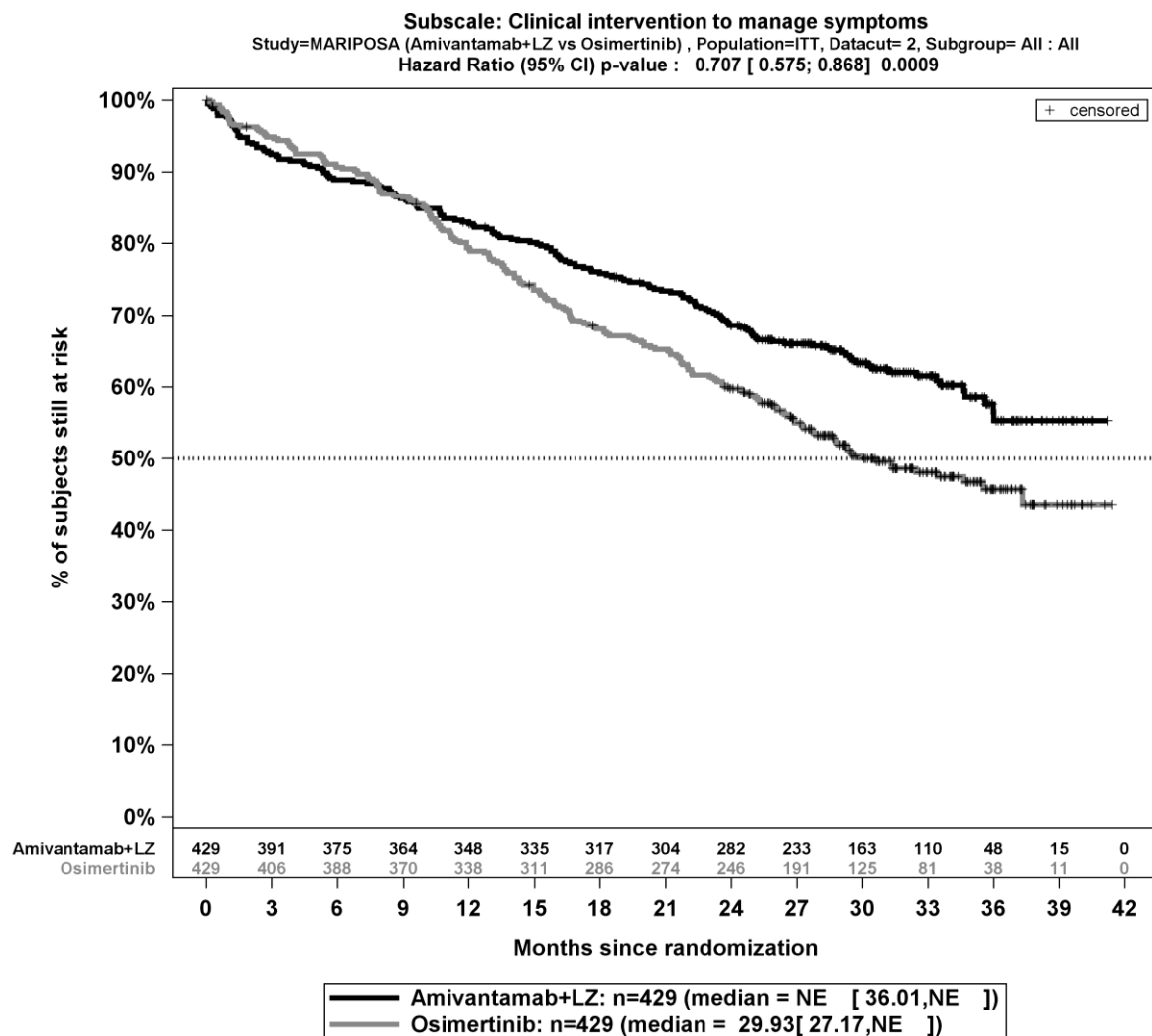


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Tabelle 4-22: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Das Instrument <i>EORTC QLQ-C30</i> ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument <i>EORTC QLQ-C30</i> (Version 3.0) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Multi-Item-Symptomskalen • Fatigue (3 Fragen) • Schmerz (2 Fragen) • Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) Single-Item Symptomskalen • Dyspnoe • Appetitlosigkeit • Insomnie • Obstipation • Diarrhoe • Finanzielle Schwierigkeiten Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet einen höheren (besseren) Allgemeinen Gesundheitszustand, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommniveau. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Patienten sind: • Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1 • Anschließend alle 2 Zyklen jeweils an Tag 1 des Zyklus • Zum Behandlungsende: 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendosis • Nach dem Abbruch der Studienmedikation: alle 12 Wochen (Follow-Up) bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation, unabhängig, davon, ob eine Folgetherapie initiiert wurde. Die Änderung des Gesundheitszustands unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Zu den patientenberichteten Endpunkten liegen über alle Erhebungsinstrumente hinweg hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-4). Für die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte werden daher das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Es erfolgt zusätzlich eine tabellarische und grafische Darstellung der Verlaufswerte.

Studie	Operationalisierung
	Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen (bestätigte Verschlechterung) dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird für den <i>EORTC QLQ-C30</i> ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verschlechterung um $\geq$ MCID 10 Punkte operationalisiert. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* 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
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird folglich als hoch eingeschätzt.

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

Tabelle 4-24: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 1	428	420 (98,1%)	421	407 (96,7%)	429	411 (95,8%)	429	420 (97,9%)
Zyklus 2	422	404 (95,7%)	415	381 (91,8%)	426	381 (89,4%)	424	404 (95,3%)
Zyklus 3	413	402 (97,3%)	393	359 (91,3%)	419	359 (85,7%)	419	402 (95,9%)
Zyklus 5	402	384 (95,5%)	377	338 (89,7%)	408	338 (82,8%)	416	384 (92,3%)
Zyklus 7	388	361 (93,0%)	366	331 (90,4%)	401	331 (82,5%)	410	361 (88,0%)
Zyklus 9	371	343 (92,5%)	348	312 (89,7%)	396	312 (78,8%)	406	343 (84,5%)
Zyklus 11	345	323 (93,6%)	339	305 (90,0%)	392	305 (77,8%)	398	323 (81,2%)
Zyklus 13	323	302 (93,5%)	320	294 (91,9%)	387	294 (76,0%)	386	302 (78,2%)
Zyklus 15	310	285 (91,9%)	305	269 (88,2%)	382	269 (70,4%)	373	285 (76,4%)
Zyklus 17	286	263 (92,0%)	290	262 (90,3%)	375	262 (69,9%)	364	263 (72,3%)
Zyklus 19	268	241 (89,9%)	277	252 (91,0%)	363	252 (69,4%)	352	241 (68,5%)
Zyklus 21	252	231 (91,7%)	264	249 (94,3%)	353	249 (70,5%)	335	231 (69,0%)
Zyklus 23	239	223 (93,3%)	248	233 (94,0%)	346	233 (67,3%)	323	223 (69,0%)
Zyklus 25	226	207 (91,6%)	234	216 (92,3%)	339	216 (63,7%)	314	207 (65,9%)
Zyklus 27	202	185 (91,6%)	223	205 (91,9%)	325	205 (63,1%)	301	185 (61,5%)
Zyklus 29	169	156 (92,3%)	199	181 (91,0%)	313	181 (57,8%)	292	156 (53,4%)
Zyklus 31	144	132 (91,7%)	171	160 (93,6%)	306	160 (52,3%)	279	132 (47,3%)

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

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 33	108	97 (89,8%)	144	131 (91,0%)	302	131 (43,4%)	270	97 (35,9%)
Zyklus 35	87	72 (82,8%)	106	89 (84,0%)	295	89 (30,2%)	261	72 (27,6%)
Zyklus 37	68	62 (91,2%)	82	79 (96,3%)	291	79 (27,1%)	258	62 (24,0%)
Zyklus 39	47	41 (87,2%)	55	48 (87,3%)	289	48 (16,6%)	255	41 (16,1%)
Zyklus 41	26	22 (84,6%)	32	29 (90,6%)	287	29 (10,1%)	254	22 (8,7%)
Zyklus 43	12	9 (75,0%)	11	11 (100,0%)	287	11 (3,8%)	252	9 (3,6%)
Zyklus 45	4	4 (100,0%)	2	2 (100,0%)	287	2 (0,7%)	252	4 (1,6%)
Behandlungsende	225	175 (77,8%)	174	128 (77,8%)	429	128 (29,8%)	429	175 (40,8%)
Follow-Up 1 ^c	-	-	-	-	360	63 (17,5%)	353	86 (24,4%)
Follow-Up 2 ^c	-	-	-	-	343	56 (16,3%)	323	66 (20,4%)
Follow-Up 3 ^c	-	-	-	-	327	39 (11,9%)	302	51 (16,9%)
Follow-Up 4 ^c	-	-	-	-	318	34 (10,7%)	283	41 (14,5%)
Follow-Up 5 ^c	-	-	-	-	310	12 (3,9%)	269	11 (4,1%)
Follow-Up 6 ^c	-	-	-	-	305	2 (0,7%)	265	2 (0,8%)
Follow-Up 7 ^c	-	-	-	-	298	1 (0,3%)	259	1 (0,4%)

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

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (im Interventionsarm Lazertinib in Kombination mit Amivantamab, im Kontrollarm Osimertinib). b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der Therapie erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow-Up-Visiten. c: In den Follow-Up-Visiten werden ausschließlich Patienten erfasst, die die Behandlung bereits abgebrochen haben. Daher werden nur die Compliance Raten für die ITT-Population und keine Compliance Raten für die Population unter Behandlung berichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen Quelle: (83)								

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* liegen zu Zyklus 1 im Lazertinib + Amivantamab-Arm bei 98,1% und im Osimertinib-Arm bei 96,7%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten für die unter der Behandlung erhobenen Zyklen bis Zyklus 45 bei über 70%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten gezählt werden, die noch mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten.

Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Zyklus 1 im Lazertinib + Amivantamab-Arm bei 95,8% und im Osimertinib-Arm bei 97,9%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 15 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 17 über 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen.

Nach dem Abbruch der Studienmedikationen erhalten Patienten die PRO-Befragungen (Patient-reported Outcomes) nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow-Up-Visiten, die in Tabelle 4-24 ebenfalls aufgeführt werden. In der Auswertung für alle Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben sind, wird nicht berücksichtigt, dass die Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben, die Fragebögen für die Behandlungszyklen nicht erhalten und sie werden trotzdem zu der Anzahl der erwarteten Fragebögen gezählt. Die Auswertung der Rücklaufquoten unter Behandlung berücksichtigt in der Anzahl der erwarteten Fragebögen nur Patienten, die noch unter Behandlung der Studienmedikation sind und die Fragebögen für die Behandlungszyklen tatsächlich erhalten.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 92,5% (Lazertinib + Amivantamab) und 94,9% (Osimertinib). Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* beträgt 25,8 Monate für den Interventions- und 23,9 Monate für den Kontrollarm. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 24,8 Monate für den Interventions- und 22,4 Monate für den Kontrollarm.

4.3.1.3.1.3.1 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verlaufswerte

Tabelle 4-25: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	410	19,024	27,405	420	20,317	29,220
Zyklus 2	381	23,885	27,433	404	20,545	28,254
Zyklus 3	359	18,106	24,982	402	19,237	26,639
Zyklus 5	338	13,116	21,990	383	16,188	23,857
Zyklus 7	330	10,707	20,788	361	14,589	22,281
Zyklus 9	312	10,363	19,720	342	13,255	21,655
Zyklus 11	305	10,820	21,363	323	13,725	22,309
Zyklus 13	294	11,791	21,262	301	12,735	20,999
Zyklus 15	269	12,020	20,966	285	14,503	21,672
Zyklus 17	262	10,051	20,958	263	13,435	22,865
Zyklus 19	252	9,259	17,922	241	15,629	23,176
Zyklus 21	249	12,182	22,574	231	13,420	21,931
Zyklus 23	233	13,734	24,216	223	14,649	22,252
Zyklus 25	216	10,648	20,200	207	14,654	22,636
Zyklus 27	205	11,382	21,146	185	14,775	21,374
Zyklus 29	181	9,945	18,574	156	14,744	23,415
Zyklus 31	160	11,667	22,802	132	16,162	22,741
Zyklus 33	131	9,924	19,696	97	16,495	24,116
Zyklus 35	89	9,363	20,713	72	12,500	22,682
Behandlungsende	128	25,000	31,857	175	28,190	31,035
Follow-Up 1	62	20,968	30,319	86	19,380	24,235
Follow-Up 2	56	20,238	28,197	66	22,727	31,027
Follow-Up 3	39	20,513	28,217	51	21,569	25,668
Follow-Up 4	33	14,141	23,615	41	27,642	31,537
Follow-Up 5	12	30,556	22,285	11	30,303	27,707
Follow-Up 6	2	16,667	23,570	2	16,667	23,570
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit* im Behandlungsarm bei 19,024 und im Kontrollarm bei 20,317. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 25,000 und im Kontrollarm bei 28,190. In der Abbildung 4-11 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen- Appetitlosigkeit* grafisch dargestellt.

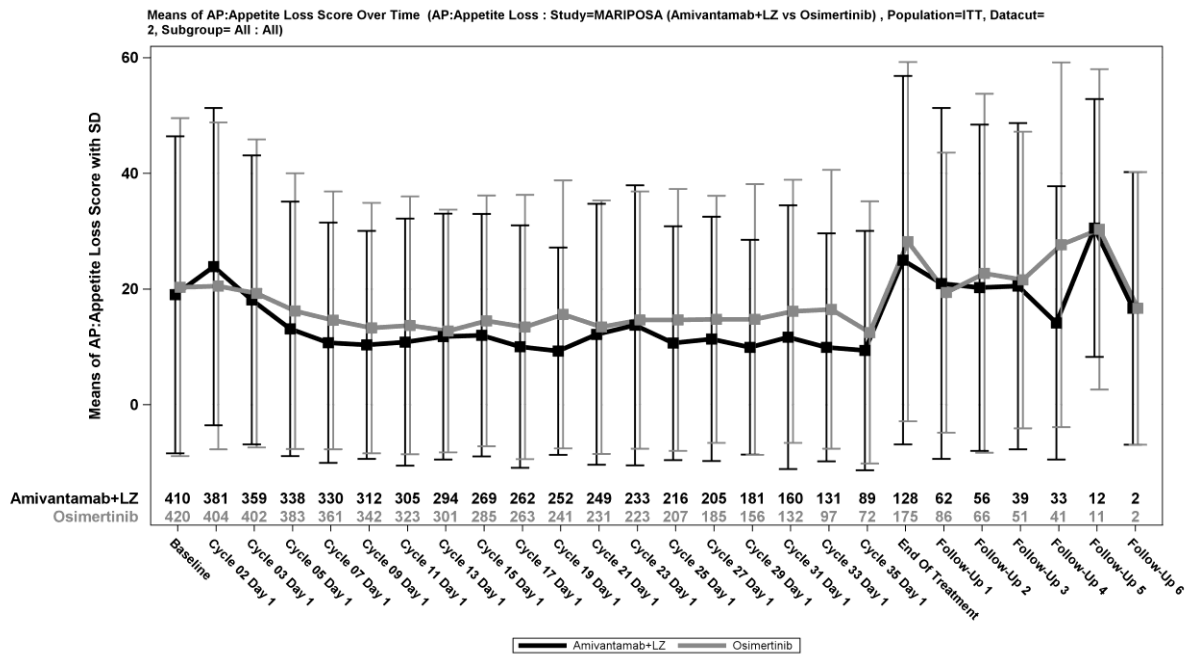


Abbildung 4-11: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-26: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	411	4,380	13,263	420	5,000	13,581
Zyklus 2	381	10,236	20,310	404	20,050	25,118
Zyklus 3	359	7,799	16,370	402	20,149	25,469
Zyklus 5	338	5,917	15,338	384	17,274	21,804
Zyklus 7	331	6,244	15,826	361	17,636	22,902
Zyklus 9	312	4,808	13,955	343	16,035	22,195
Zyklus 11	305	5,027	12,834	322	13,561	20,525
Zyklus 13	294	4,989	14,496	302	14,790	21,783
Zyklus 15	269	6,568	17,344	285	15,088	22,605
Zyklus 17	262	4,071	12,734	263	14,956	21,108
Zyklus 19	252	5,688	15,413	241	14,246	22,462
Zyklus 21	249	5,622	15,686	230	13,188	18,297
Zyklus 23	233	5,722	13,690	223	11,061	19,432
Zyklus 25	216	2,469	10,858	207	11,111	18,580
Zyklus 27	205	5,203	15,656	185	11,712	17,748
Zyklus 29	181	3,683	11,598	156	11,538	18,415
Zyklus 31	160	5,000	14,575	132	12,121	20,292
Zyklus 33	131	4,071	13,089	97	10,997	18,460
Zyklus 35	89	2,996	11,935	72	15,741	20,912
Behandlungsende	128	5,729	14,556	175	10,476	19,527
Follow-Up 1	63	5,291	16,071	86	6,977	15,438
Follow-Up 2	56	5,952	14,365	66	3,030	9,656
Follow-Up 3	39	8,547	16,610	51	6,536	18,879
Follow-Up 4	34	9,804	20,969	41	6,504	17,029
Follow-Up 5	12	11,111	25,950	11	15,152	22,918
Follow-Up 6	2	16,667	23,570	2	16,667	23,570
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe* im Behandlungsarm bei 4,380 und im Kontrollarm bei 5,000. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 5,729 und im Kontrollarm bei 10,476. In der Abbildung 4-12 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe* grafisch dargestellt.

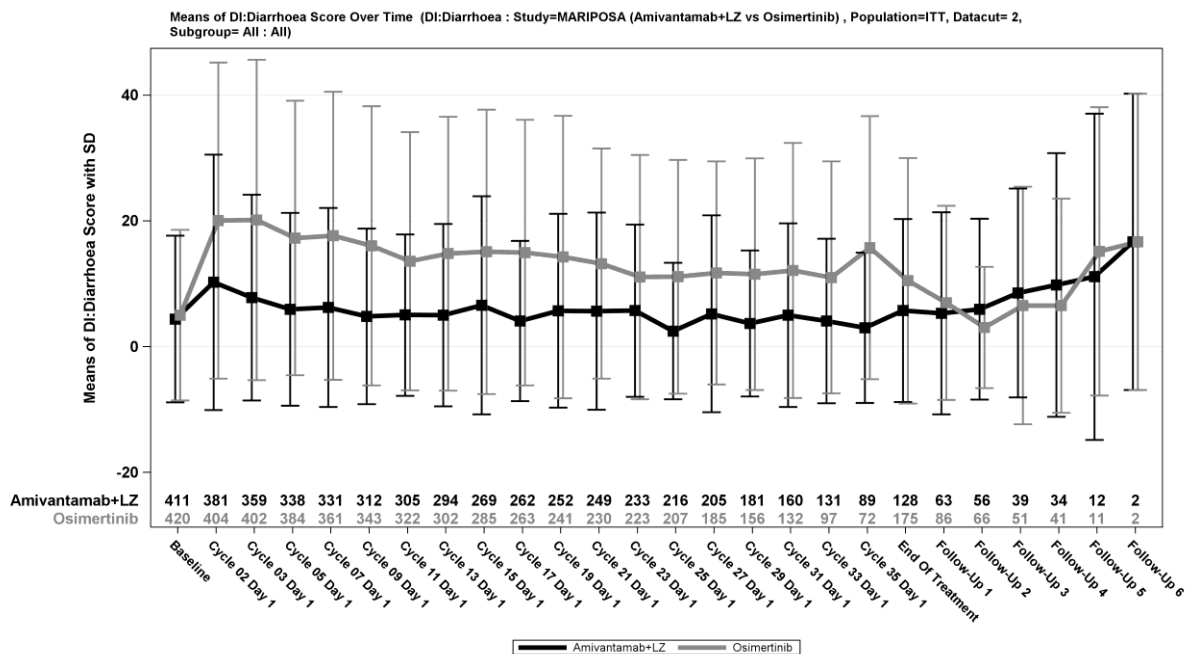


Abbildung 4-12: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-27: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	410	23,821	25,936	420	26,825	27,731
Zyklus 2	381	21,085	24,216	404	21,865	24,129
Zyklus 3	359	18,384	20,605	402	19,569	21,796
Zyklus 5	338	17,554	21,505	384	19,097	21,676
Zyklus 7	331	17,422	21,601	361	18,652	21,153
Zyklus 9	312	16,346	20,179	342	17,251	21,915
Zyklus 11	305	18,579	23,356	323	15,789	20,393
Zyklus 13	294	17,120	21,984	302	15,673	20,263
Zyklus 15	269	17,844	21,636	284	15,141	20,631
Zyklus 17	262	17,303	21,778	263	15,082	21,317
Zyklus 19	252	16,931	20,288	241	16,736	21,109
Zyklus 21	249	16,600	21,612	231	16,450	19,872
Zyklus 23	233	18,455	22,909	223	16,891	21,660
Zyklus 25	216	15,123	18,957	207	17,713	20,714
Zyklus 27	205	18,862	21,688	185	14,775	19,606
Zyklus 29	181	15,285	19,711	156	15,598	18,711
Zyklus 31	160	16,667	21,476	132	17,677	19,510
Zyklus 33	131	15,776	20,393	97	18,557	19,819
Zyklus 35	89	12,360	19,057	72	18,519	21,587
Behandlungsende	128	27,344	29,707	175	32,381	28,462
Follow-Up 1	63	22,222	23,947	86	19,380	22,559
Follow-Up 2	56	19,643	19,875	66	24,242	27,140
Follow-Up 3	39	22,222	25,744	51	23,529	26,911
Follow-Up 4	34	22,549	22,801	41	23,577	26,081
Follow-Up 5	12	22,222	21,711	11	15,152	22,918
Follow-Up 6	2	16,667	23,570	2	16,667	23,570
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe* im Behandlungsarm bei 23,821 und im Kontrollarm bei 26,825. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 27,344 und im Kontrollarm bei 32,381. In der Abbildung 4-13 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen-Dyspnoe* grafisch dargestellt.

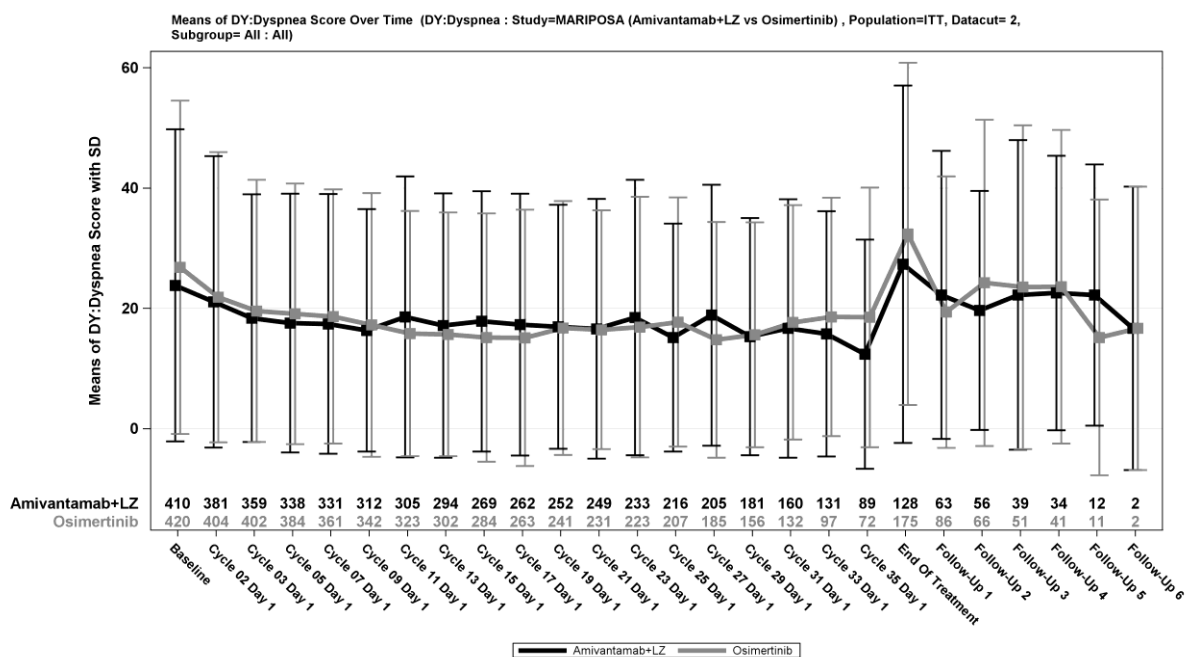


Abbildung 4-13: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-28: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	410	30,244	24,063	420	31,323	24,422
Zyklus 2	381	33,742	22,306	404	26,788	22,440
Zyklus 3	359	29,526	21,407	402	26,092	20,815
Zyklus 5	338	28,534	21,476	384	23,582	20,067
Zyklus 7	331	26,519	20,547	361	23,207	19,989
Zyklus 9	312	24,288	18,998	342	21,930	19,763
Zyklus 11	305	25,100	21,635	323	21,999	20,584
Zyklus 13	294	25,624	20,898	302	22,001	19,233
Zyklus 15	269	26,601	21,906	285	21,871	21,188
Zyklus 17	262	23,579	19,551	263	22,814	20,470
Zyklus 19	252	24,074	20,095	241	23,698	20,907
Zyklus 21	249	24,676	20,116	231	24,050	19,819
Zyklus 23	233	25,656	21,215	223	24,315	21,225
Zyklus 25	216	24,383	20,217	207	24,316	22,082
Zyklus 27	205	25,420	23,673	185	23,303	19,934
Zyklus 29	181	25,660	21,639	156	24,858	20,199
Zyklus 31	160	23,958	21,131	132	25,758	19,334
Zyklus 33	131	24,427	21,678	96	25,810	21,478
Zyklus 35	89	26,467	22,254	72	25,000	19,977
Behandlungsende	128	41,580	29,455	175	38,794	28,512
Follow-Up 1	63	31,217	21,757	86	29,587	24,080
Follow-Up 2	56	28,175	20,756	66	32,155	28,587
Follow-Up 3	39	27,066	20,988	51	31,808	29,230
Follow-Up 4	34	30,392	26,983	41	29,810	27,266
Follow-Up 5	12	33,333	20,652	11	41,414	23,878
Follow-Up 6	2	22,222	31,427	2	33,333	0,000
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue* im Behandlungsarm bei 30,244 und im Kontrollarm bei 31,323. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 41,580 und im Kontrollarm bei 38,794. In der Abbildung 4-14 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen-Fatigue* grafisch dargestellt.

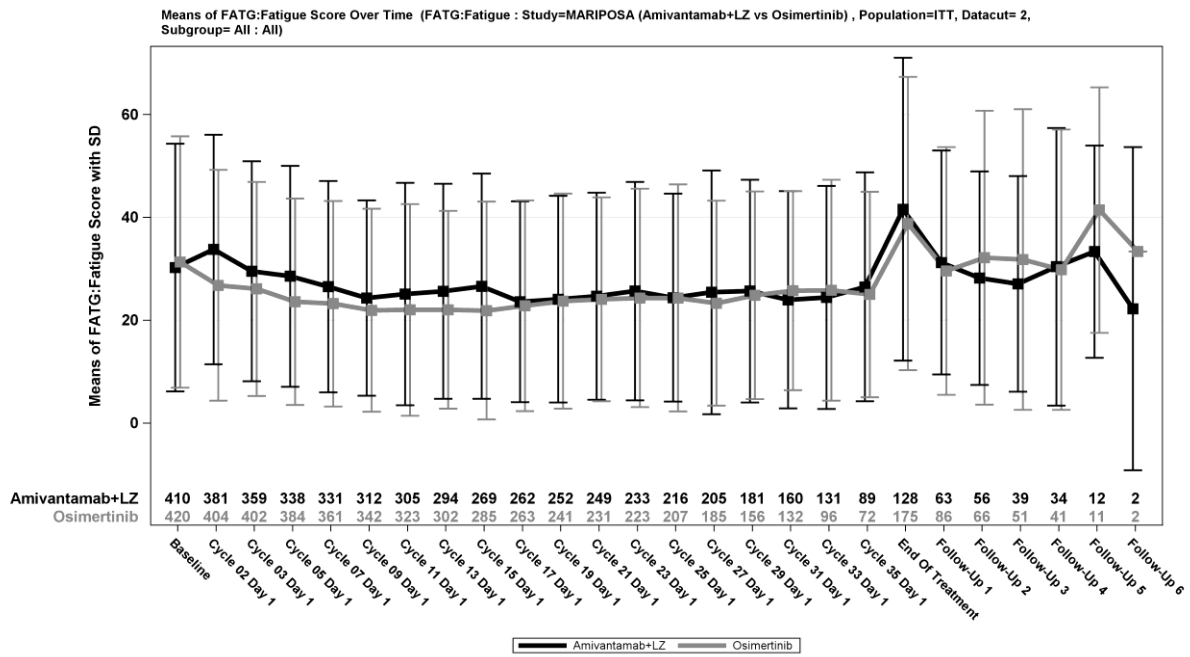


Abbildung 4-14: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-29: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	410	26,098	29,285	420	26,270	28,770
Zyklus 2	381	19,510	25,275	404	20,380	26,043
Zyklus 3	359	18,849	25,785	402	19,818	25,943
Zyklus 5	338	17,061	25,320	384	19,444	25,681
Zyklus 7	331	16,516	23,836	361	17,729	25,208
Zyklus 9	312	15,385	23,874	342	17,836	23,748
Zyklus 11	305	15,301	22,274	323	17,544	23,091
Zyklus 13	294	15,646	22,645	302	16,998	23,013
Zyklus 15	269	17,472	23,666	285	17,778	24,620
Zyklus 17	262	15,903	22,917	263	16,984	23,814
Zyklus 19	252	14,947	23,080	241	18,396	23,727
Zyklus 21	249	15,797	24,510	231	17,749	23,209
Zyklus 23	233	17,597	23,779	223	19,133	23,942
Zyklus 25	216	17,284	24,051	207	18,519	23,811
Zyklus 27	205	16,748	23,250	185	19,640	24,175
Zyklus 29	181	16,390	23,470	156	19,231	24,256
Zyklus 31	160	15,417	24,483	132	22,222	23,898
Zyklus 33	131	14,249	21,094	96	17,361	24,652
Zyklus 35	89	17,228	26,166	72	18,981	23,621
Behandlungsende	128	28,385	32,961	175	28,571	30,052
Follow-Up 1	63	19,577	22,903	86	21,318	28,885
Follow-Up 2	56	18,452	24,552	66	17,677	26,292
Follow-Up 3	39	11,966	17,913	51	20,261	30,608
Follow-Up 4	34	22,549	28,094	41	18,699	21,146
Follow-Up 5	12	33,333	28,427	11	39,394	29,129
Follow-Up 6	2	16,667	23,570	2	16,667	23,570
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie* im Behandlungsarm bei 26,098 und im Kontrollarm bei 26,270. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 28,385 und im Kontrollarm bei 28,571. In der Abbildung 4-15 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen-Insomnie* grafisch dargestellt.

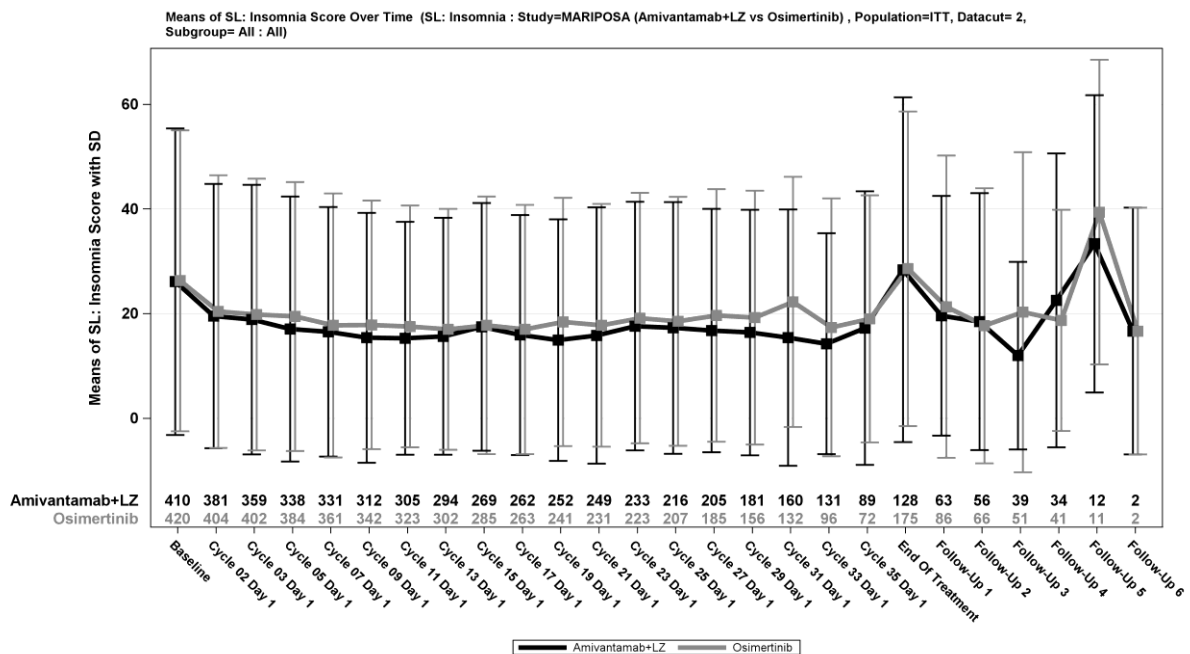


Abbildung 4-15: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-30: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	410	15,122	24,757	420	14,841	24,029
Zyklus 2	381	18,023	25,968	404	8,993	19,618
Zyklus 3	359	16,342	24,393	402	9,370	19,069
Zyklus 5	338	16,963	25,965	384	11,198	20,415
Zyklus 7	330	16,263	25,494	361	10,157	19,284
Zyklus 9	312	13,996	22,364	342	10,136	19,135
Zyklus 11	305	17,596	25,508	323	9,288	17,907
Zyklus 13	294	18,594	26,595	302	9,161	19,231
Zyklus 15	269	17,100	25,530	285	8,421	16,993
Zyklus 17	262	18,957	27,393	263	9,506	17,427
Zyklus 19	252	18,122	26,490	241	10,235	18,166
Zyklus 21	249	18,340	26,909	231	9,668	18,332
Zyklus 23	233	17,740	23,974	223	10,613	20,552
Zyklus 25	216	15,432	26,482	207	9,984	21,213
Zyklus 27	205	18,049	26,496	185	12,432	22,423
Zyklus 29	181	15,470	24,218	156	10,897	18,613
Zyklus 31	160	15,417	23,905	132	10,354	20,233
Zyklus 33	131	13,740	23,704	97	8,247	15,980
Zyklus 35	89	16,854	26,171	72	12,037	17,960
Behandlungsende	128	18,229	24,341	175	15,619	25,216
Follow-Up 1	62	12,903	22,868	86	13,953	22,559
Follow-Up 2	56	13,095	19,775	66	16,667	26,954
Follow-Up 3	39	15,385	23,996	51	20,261	31,325
Follow-Up 4	33	16,162	25,168	41	12,195	20,758
Follow-Up 5	12	16,667	17,408	11	18,182	22,918
Follow-Up 6	2	16,667	23,570	2	0,000	0,000
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation* im Behandlungsarm bei 15,122 und im Kontrollarm bei 14,841. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 18,229 und im Kontrollarm bei 15,619. In der Abbildung 4-16 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie* grafisch dargestellt.

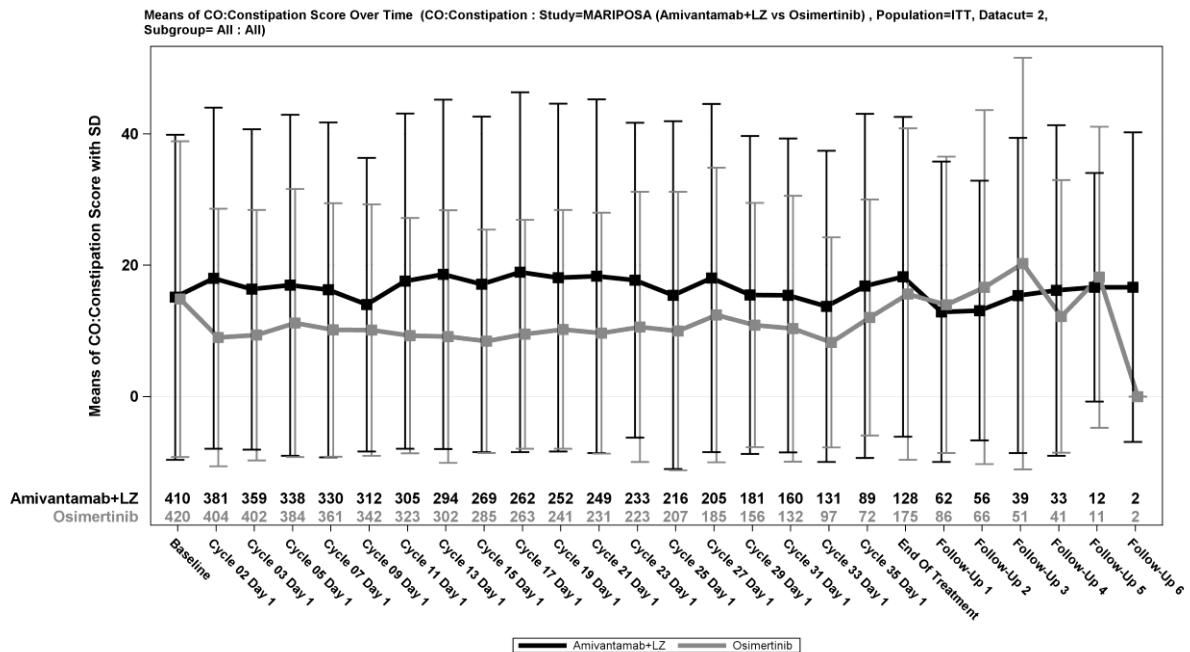


Abbildung 4-16: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-31: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	411	27,940	27,100	420	26,944	25.323
Zyklus 2	381	19,160	22,628	404	17,904	19.145
Zyklus 3	359	17,734	21,242	402	17,910	19.229
Zyklus 5	338	18,639	22,702	384	14,366	18.652
Zyklus 7	331	17,825	20,297	361	15,235	18.928
Zyklus 9	312	16,880	20,531	343	15,598	19.716
Zyklus 11	305	17,760	23,389	323	14,087	16.981
Zyklus 13	294	18,084	21,484	302	14,349	18.332
Zyklus 15	269	17,658	21,186	285	13,801	18.036
Zyklus 17	262	18,003	19,879	263	15,336	19.300
Zyklus 19	252	17,659	19,684	241	15,768	18.643
Zyklus 21	249	17,470	19,896	231	15,584	19.965
Zyklus 23	233	19,742	21,248	223	16,368	19.945
Zyklus 25	216	18,287	22,475	207	16,747	19.257
Zyklus 27	205	18,537	22,276	185	17,027	20.993
Zyklus 29	181	19,797	21,431	156	18,590	19.488
Zyklus 31	160	18,750	22,644	132	16,288	19.149
Zyklus 33	131	18,830	23,057	97	18,041	21.740
Zyklus 35	89	18,539	21,237	72	14,583	19.964
Behandlungsende	128	32,422	30,761	175	33,619	29.765
Follow-Up 1	63	23,810	21,734	86	21,512	24.637
Follow-Up 2	56	23,214	22,847	66	23,232	26.129
Follow-Up 3	39	19,231	19,323	51	25,490	29.693
Follow-Up 4	34	27,451	25,585	41	22,764	23.201
Follow-Up 5	12	36,111	29,158	11	39,394	28.159
Follow-Up 6	2	25,000	35,355	2	33,333	0.000
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz* im Behandlungsarm bei 27,940 und im Kontrollarm bei 26,944. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 32,422 und im Kontrollarm bei 33,619. In der Abbildung 4-17 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz* grafisch dargestellt.

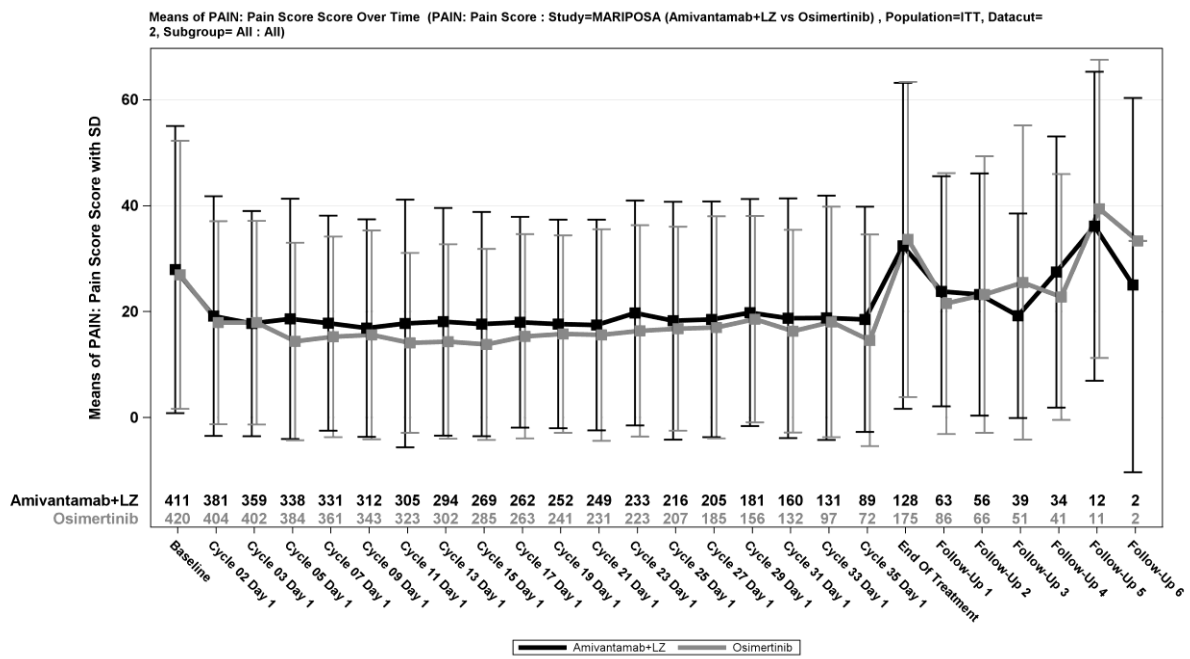


Abbildung 4-17: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-32: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	410	7,764	17,791	420	7,421	16,279
Zyklus 2	381	8,005	15,321	404	6,807	15,479
Zyklus 3	359	4,875	10,799	402	7,297	15,725
Zyklus 5	338	4,093	11,142	384	4,644	11,142
Zyklus 7	330	4,091	10,760	361	4,294	10,506
Zyklus 9	312	3,098	8,621	342	4,142	9,461
Zyklus 11	305	4,153	10,860	323	4,489	10,572
Zyklus 13	294	4,762	11,684	302	3,808	9,176
Zyklus 15	269	3,841	8,975	285	3,801	10,191
Zyklus 17	262	3,499	9,079	263	4,309	10,622
Zyklus 19	252	2,844	8,525	241	5,256	11,688
Zyklus 21	249	3,548	8,448	231	4,618	9,846
Zyklus 23	233	3,863	10,466	223	4,709	11,473
Zyklus 25	216	2,701	7,983	207	4,750	11,388
Zyklus 27	205	3,902	11,944	185	4,324	11,496
Zyklus 29	181	2,947	10,270	156	4,167	10,129
Zyklus 31	160	3,229	11,895	132	4,167	10,775
Zyklus 33	131	2,290	7,669	97	3,093	8,447
Zyklus 35	89	1,873	7,299	72	4,630	13,186
Behandlungsende	128	8,984	18,460	175	10,381	17,918
Follow-Up 1	62	6,989	15,254	86	10,271	18,816
Follow-Up 2	56	6,548	12,177	66	9,343	20,070
Follow-Up 3	39	7,692	13,704	51	8,824	21,435
Follow-Up 4	33	7,071	19,557	41	11,382	22,803
Follow-Up 5	12	12,500	16,088	11	21,212	24,823
Follow-Up 6	2	0,000	0,000	2	0,000	0,000
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen* im Behandlungsarm bei 7,764 und im Kontrollarm bei 7,421. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 8,984 und im Kontrollarm bei 10,381. In der Abbildung 4-18 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen* grafisch dargestellt.

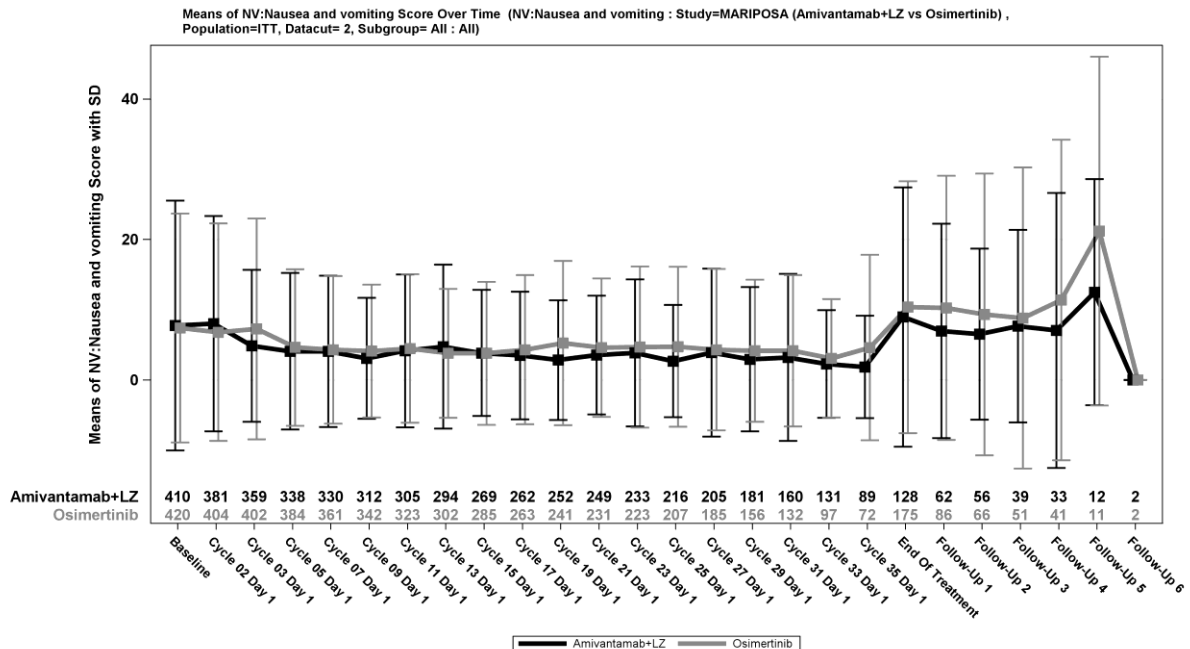


Abbildung 4-18: Verlaufsgrafik für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

4.3.1.3.1.3.2 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Responderanalysen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10					
Appetitlosigkeit					
MARIPOSA	50/429 (11,7%)	70/429 (16,3%)	0,67 [0,45; 0,99] p=0,0465	0,71 [0,51; 1,00] p=0,0473	-4,70% [-9,30%; -0,10%] p=0,0452
Diarrhoe					
MARIPOSA	23/429 (5,4%)	54/429 (12,6%)	0,39 [0,23; 0,65] p=0,0002	0,42 [0,27; 0,68] p=0,0003	-7,30% [-11,10%; -3,50%] p=0,0002
Dyspnoe					
MARIPOSA	56/429 (13,1%)	49/429 (11,4%)	1,17 [0,77; 1,76] p=0,4658	1,14 [0,80; 1,64] p=0,4653	1,60% [-2,70%; 6,00%] p=0,4647
Fatigue					
MARIPOSA	113/429 (26,3%)	111/429 (25,9%)	1,02 [0,75; 1,39] p=0,8832	1,02 [0,81; 1,27] p=0,8834	0,40% [-5,40%; 6,30%] p=0,8834
Insomnie					
MARIPOSA	45/429 (10,5%)	62/429 (14,5%)	0,69 [0,46; 1,04] p=0,0765	0,72 [0,51; 1,04] p=0,0782	-4,00% [-8,40%; 0,40%] p=0,0758

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

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Obstipation					
MARIPOSA	51/429 (11,9%)	40/429 (9,3%)	1,31 [0,85; 2,03] p=0,2239	1,27 [0,86; 1,89] p=0,2250	2,60% [-1,60%; 6,70%] p=0,2230
Schmerz					
MARIPOSA	74/429 (17,2%)	67/429 (15,6%)	1,12 [0,78; 1,61] p=0,5270	1,10 [0,81; 1,50] p=0,5292	1,60% [-3,40%; 6,60%] p=0,5290
Übelkeit und Erbrechen					
MARIPOSA	29/429 (6,8%)	40/429 (9,3%)	0,71 [0,43; 1,16] p=0,1708	0,73 [0,46; 1,15] p=0,1716	-2,60% [-6,20%; 1,10%] p=0,1689
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (11,7%) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (16,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (0,67 [0,45; 0,99]; $p=0,0465$), das Relative Risiko (0,71 [0,51; 1,00]; $p=0,0473$) und die Risikodifferenz (-4,70% [-9,30%; -0,10%]; $p=0,0452$) signifikante Unterschiede.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (5,4%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (12,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (0,39 [0,23; 0,65]; $p=0,0002$), das Relative Risiko (0,42 [0,27; 0,68]; $p=0,0003$) und die Risikodifferenz (-7,30% [-11,10%; -3,50%]; $p=0,0002$) signifikante Unterschiede.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (13,1%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (11,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 113 Ereignisse (26,3%) und im Kontrollarm 111 Ereignisse (25,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (10,5%) und im Kontrollarm 62 Ereignisse (14,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (11,9%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (9,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 74 Ereignisse (17,2%) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (15,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (6,8%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (9,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – NSCLC-SAQ

Tabelle 4-34: Operationalisierung von NSCLC-SAQ

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Der NSCLC-SAQ ist ein patientenberichtetes Instrument zur Erfassung und Bewertung der Lungenkrebsymptomatik. Das Instrument besteht aus sieben Items zur Bewertung von fünf NSCLC-assoziierten Symptomen bezogen auf einen Erfassungszeitraum von einer Woche (formuliert als "in den letzten 7 Tagen"): • Husten • Schmerz (zwei Items) • Dyspnoe • Fatigue (zwei Items) • Appetit. Die Patienten antworten auf jedes der sieben Items mit Hilfe einer fünfstufigen verbalen Rating-Skala, die entweder von "Überhaupt kein <Symptom>" bis "Sehr starkes <Symptom>" oder von "Niemals" bis „Immer" reicht, je nach der Fragestruktur des Items in Bezug auf die Intensität oder Häufigkeit. Zur Auswertung wird die Summe der Scores aller fünf Gruppen gebildet, woraus eine Gesamtskala mit einen Wertebereich zwischen 0 bis 20 Punkten resultiert (35). Bei fehlenden Werten wird kein Gesamtscore berechnet. Höhere Werte auf der Skala gehen einher mit einer verstärkten Ausprägung der Symptomatik. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments NSCLC-SAQ durch den Patienten sind: • Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1 • Anschließend alle 2 Zyklen jeweils an Tag 1 des Zyklus • Zum Behandlungsende: 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendosis • Nach dem Abbruch der Studienmedikation: alle 12 Wochen (Follow-Up) bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation, unabhängig, davon, ob eine Folgetherapie initiiert wurde. Die Änderung des Gesundheitszustands unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Zu den patientenberichteten Endpunkten liegen über alle Erhebungsinstrumente hinweg hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-4). Für die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte werden daher das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Es erfolgt zusätzlich eine tabellarische und grafische Darstellung der Verlaufswerte. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen (bestätigte Verschlechterung) dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Als Responsekriterium ist der Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite definiert. Demnach wird für den NSCLC-SAQ Gesamtscore eine Verschlechterung um $\geq$ Schwellenwert 3 Punkte und für die Subskalen um $\geq$ Schwellenwert 0,6 Punkte operationalisiert (6). Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention to treat; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NSCLC-SAQ 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
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Die Konstruktvalidität des Instruments NSCLC-SAQ wird erstmalig in der vorliegenden Studie MARIPOSA untersucht. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NSCLC-SAQ wird folglich als hoch eingeschätzt.

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

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

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für NSCLC-SAQ für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 1	428	420 (98,1%)	421	408 (96,9%)	429	412 (96,0%)	429	420 (97,9%)
Zyklus 2	422	404 (95,7%)	415	383 (92,3%)	426	383 (89,9%)	424	404 (95,3%)
Zyklus 3	413	402 (97,3%)	393	359 (91,3%)	419	359 (85,7%)	419	402 (95,9%)
Zyklus 5	402	385 (95,8%)	377	338 (89,7%)	408	338 (82,8%)	416	385 (92,5%)
Zyklus 7	388	361 (93,0%)	366	331 (90,4%)	401	331 (82,5%)	410	361 (88,0%)
Zyklus 9	371	343 (92,5%)	348	312 (89,7%)	396	312 (78,8%)	406	343 (84,5%)
Zyklus 11	345	323 (93,6%)	339	305 (90,0%)	392	305 (77,8%)	398	323 (81,2%)
Zyklus 13	323	303 (93,8%)	320	294 (91,9%)	387	294 (76,0%)	386	303 (78,5%)
Zyklus 15	310	284 (91,6%)	305	269 (88,2%)	382	269 (70,4%)	373	284 (76,1%)
Zyklus 17	286	262 (91,6%)	290	262 (90,3%)	375	262 (69,9%)	364	262 (72,0%)
Zyklus 19	268	241 (89,9%)	277	253 (91,3%)	363	253 (69,7%)	352	241 (68,5%)
Zyklus 21	252	231 (91,7%)	264	249 (94,3%)	353	249 (70,5%)	335	231 (69,0%)
Zyklus 23	239	223 (93,3%)	248	234 (94,4%)	346	234 (67,6%)	323	223 (69,0%)
Zyklus 25	226	207 (91,6%)	234	216 (92,3%)	339	216 (63,7%)	314	207 (65,9%)
Zyklus 27	202	185 (91,6%)	223	205 (91,9%)	325	205 (63,1%)	301	185 (61,5%)
Zyklus 29	169	156 (92,3%)	199	182 (91,5%)	313	182 (58,1%)	292	156 (53,4%)
Zyklus 31	144	132 (91,7%)	171	160 (93,6%)	306	160 (52,3%)	279	132 (47,3%)
Zyklus 33	108	97 (89,8%)	144	131 (91,0%)	302	131 (43,4%)	270	97 (35,9%)

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

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 35	87	72 (82,8%)	106	89 (84,0%)	295	89 (30,2%)	261	72 (27,6%)
Zyklus 37	68	62 (91,2%)	82	79 (96,3%)	291	79 (27,1%)	258	62 (24,0%)
Zyklus 39	47	41 (87,2%)	55	48 (87,3%)	289	48 (16,6%)	255	41 (16,1%)
Zyklus 41	26	22 (84,6%)	32	29 (90,6%)	287	29 (10,1%)	254	22 (8,7%)
Zyklus 43	12	9 (75,0%)	11	11 (100,0%)	287	11 (3,8%)	252	9 (3,6%)
Zyklus 45	4	4 (100,0%)	2	2 (100,0%)	287	2 (0,7%)	252	4 (1,6%)
Behandlungsende	225	175 (77,8%)	174	129 (74,1%)	429	129 (30,1%)	429	175 (40,8%)
Follow-Up 1 ^c	-	-	-	-	360	63 (17,5%)	353	86 (24,4%)
Follow-Up 2 ^c	-	-	-	-	343	56 (16,3%)	323	66 (20,4%)
Follow-Up 3 ^c	-	-	-	-	327	39 (11,9%)	302	51 (16,9%)
Follow-Up 4 ^c	-	-	-	-	318	34 (10,7%)	283	41 (14,5%)
Follow-Up 5 ^c	-	-	-	-	310	12 (3,9%)	269	11 (4,1%)
Follow-Up 6 ^c	-	-	-	-	305	2 (0,7%)	265	3 (1,1%)
Follow-Up 7 ^c	-	-	-	-	298	1 (0,3%)	259	1 (0,4%)
a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (im Interventionsarm Lazertinib in Kombination mit Amivantamab, im Kontrollarm Osimertinib). b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der Therapie erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow-Up-Visiten. c: In den Follow-Up-Visiten werden ausschließlich Patienten erfasst, die die Behandlung bereits abgebrochen haben. Daher werden nur die Compliance Raten für die ITT-Population und keine Compliance Raten für die Population unter Behandlung berichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen Quelle: (83)								

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *NSCLC*-SAQ liegen zu Zyklus 1 im Lazertinib + Amivantamab-Arm bei 98,1% und im Osimertinib-Arm bei 96,9%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten für die unter der Behandlung erhobenen Zyklen bis Zyklus 45 bei über 70%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten gezählt werden, die noch mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten.

Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Zyklus 1 im Lazertinib + Amivantamab-Arm bei 96,0% und im Osimertinib-Arm bei 97,9%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 15 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 17 über 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen.

Nach dem Abbruch der Studienmedikationen erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow-Up-Visiten, die in Tabelle 4-36 ebenfalls aufgeführt werden. In der Auswertung für alle Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben sind, wird nicht berücksichtigt, dass die Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben, die Fragebögen für die Behandlungszyklen nicht erhalten und sie werden trotzdem zu der Anzahl der erwarteten Fragebögen gezählt. Die Auswertung der Rücklaufquoten unter Behandlung berücksichtigt in der Anzahl der erwarteten Fragebögen nur Patienten, die noch unter Behandlung der Studienmedikation sind und die Fragebögen für die Behandlungszyklen tatsächlich erhalten.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 92,8% (Lazertinib + Amivantamab) und 94,9% (Osimertinib). Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt 25,7 Monate für den Interventions- und 23,9 Monate für den Kontrollarm. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 24,8 Monate für den Interventions- und 22,4 Monate für den Kontrollarm.

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – NSCLC-SAQ – Verlaufswerte

Tabelle 4-37: Verlaufswerte für *NSCLC-SAQ – Husten* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	411	1,097	1,003	420	1,110	0,956
Zyklus 2	383	0,491	0,667	404	0,752	0,741
Zyklus 3	359	0,501	0,676	402	0,662	0,717
Zyklus 5	338	0,405	0,620	385	0,587	0,706
Zyklus 7	331	0,417	0,599	361	0,637	0,755
Zyklus 9	312	0,423	0,637	343	0,685	0,753
Zyklus 11	305	0,498	0,679	323	0,622	0,669
Zyklus 13	294	0,510	0,644	303	0,620	0,674
Zyklus 15	269	0,446	0,600	284	0,623	0,685
Zyklus 17	262	0,443	0,569	262	0,653	0,704
Zyklus 19	253	0,352	0,548	241	0,656	0,690
Zyklus 21	249	0,454	0,608	231	0,597	0,721
Zyklus 23	234	0,543	0,681	223	0,673	0,720
Zyklus 25	216	0,444	0,615	207	0,715	0,745
Zyklus 27	205	0,444	0,636	185	0,605	0,676
Zyklus 29	182	0,473	0,637	156	0,564	0,634
Zyklus 31	160	0,444	0,601	132	0,576	0,689
Zyklus 33	131	0,511	0,661	97	0,619	0,668
Zyklus 35	89	0,528	0,676	72	0,611	0,683
Behandlungsende	129	0,760	0,836	175	1,120	0,978
Follow-Up 1	63	0,587	0,733	86	0,779	0,788
Follow-Up 2	56	0,571	0,599	66	0,742	0,882
Follow-Up 3	39	0,590	0,785	51	0,922	0,935
Follow-Up 4	34	0,735	0,828	41	0,902	0,944
Follow-Up 5	12	1,083	0,996	11	1,273	0,905
Follow-Up 6	2	0,500	0,707	3	0,333	0,577
Abkürzungen: NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *NSCLC-SAQ – Husten* im Behandlungsarm bei 1,097 und im Kontrollarm bei 1,110. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 0,760 und im Kontrollarm bei 1,120. In der Abbildung 4-19 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *NSCLC-SAQ – Husten* grafisch dargestellt.

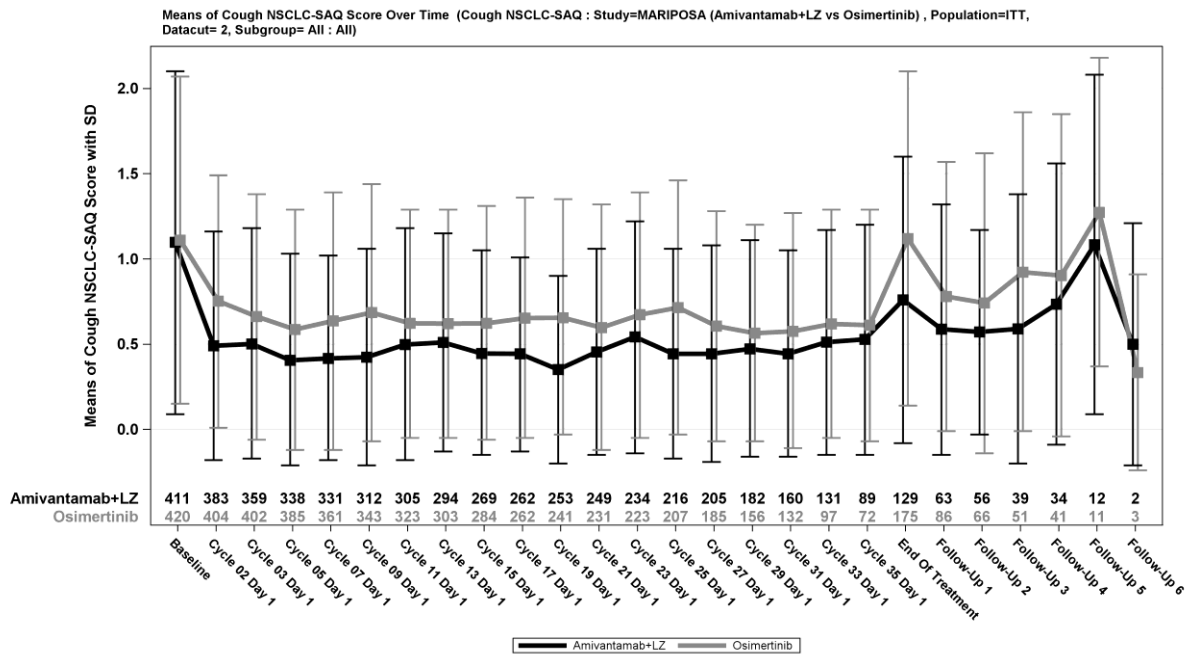


Abbildung 4-19: Verlaufsgraphik für NSCLC-SAQ - *Husten* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-38: Verlaufswerte für NSCLC-SAQ – Schmerz für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	411	1,214	1,044	419	1,241	0,964
Zyklus 2	383	0,791	0,801	404	0,851	0,789
Zyklus 3	359	0,763	0,847	402	0,838	0,797
Zyklus 5	338	0,740	0,877	385	0,779	0,794
Zyklus 7	331	0,807	0,884	361	0,748	0,775
Zyklus 9	312	0,721	0,811	343	0,755	0,823
Zyklus 11	305	0,770	0,896	323	0,755	0,791
Zyklus 13	294	0,813	0,906	303	0,739	0,786
Zyklus 15	269	0,777	0,878	284	0,694	0,841
Zyklus 17	262	0,844	0,872	262	0,756	0,822
Zyklus 19	253	0,830	0,844	241	0,722	0,781
Zyklus 21	249	0,807	0,830	231	0,706	0,813
Zyklus 23	234	0,846	0,865	223	0,785	0,821
Zyklus 25	216	0,866	0,866	207	0,841	0,818
Zyklus 27	205	0,815	0,910	185	0,784	0,889
Zyklus 29	182	0,918	0,897	156	0,891	0,831
Zyklus 31	160	0,825	0,887	132	0,833	0,866
Zyklus 33	131	0,794	0,866	97	0,794	0,877
Zyklus 35	89	0,809	0,890	72	0,681	0,601
Behandlungsende	129	1,240	1,074	175	1,371	1,085
Follow-Up 1	63	0,984	0,942	86	0,988	0,927
Follow-Up 2	56	0,911	0,859	66	1,061	0,990
Follow-Up 3	39	0,718	0,826	51	1,137	1,167
Follow-Up 4	34	1,029	1,141	41	1,073	0,932
Follow-Up 5	12	1,417	1,084	11	1,455	0,820
Follow-Up 6	2	1,000	1,414	3	1,333	1,155
Abkürzungen: NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *NSCLC-SAQ - Schmerz* im Behandlungsarm bei 1,214 und im Kontrollarm bei 1,241. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 1,240 und im Kontrollarm bei 1,371. In der Abbildung 4-20 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *NSCLC-SAQ - Schmerz* grafisch dargestellt.

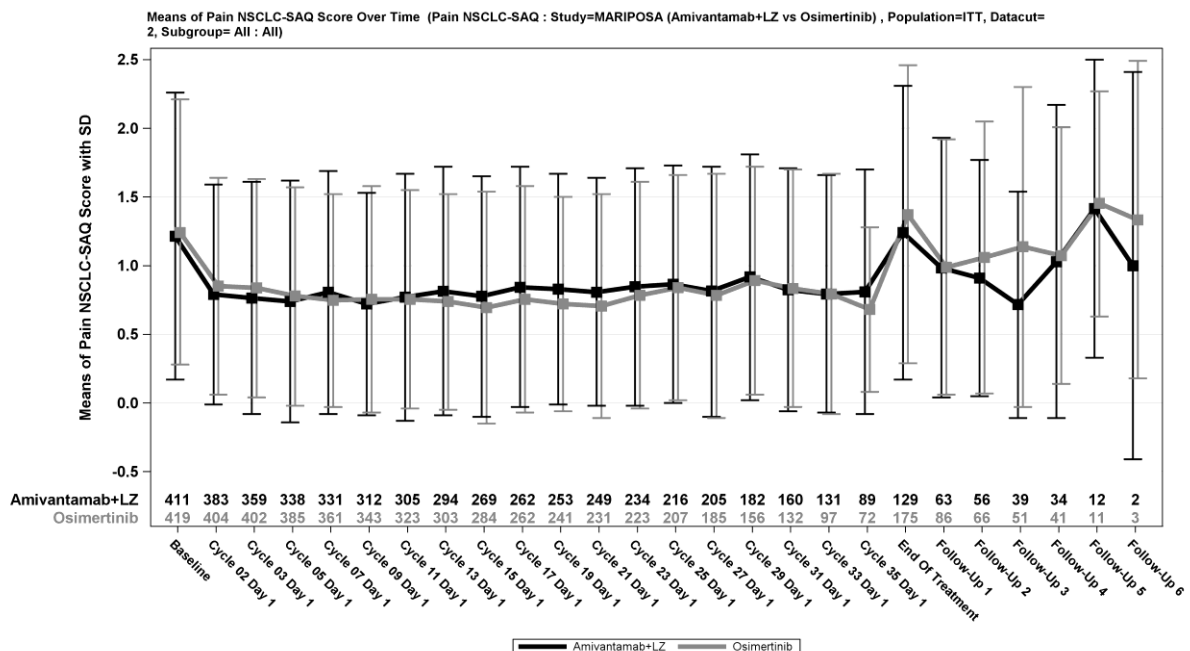


Abbildung 4-20: Verlaufswerte für *NSCLC-SAQ - Schmerz* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-39: Verlaufswerte für *NSCLC-SAQ – Dyspnoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	411	1,219	1,107	420	1,386	1,162
Zyklus 2	383	1,034	1,034	404	1,047	1,011
Zyklus 3	359	0,997	0,956	402	0,995	0,999
Zyklus 5	338	0,973	1,026	385	0,964	0,937
Zyklus 7	331	1,039	0,976	361	0,970	0,955
Zyklus 9	312	0,984	0,967	343	0,933	0,948
Zyklus 11	305	0,961	0,955	323	0,901	0,924
Zyklus 13	294	0,935	0,970	303	0,875	0,926
Zyklus 15	269	1,011	0,991	284	0,806	0,910
Zyklus 17	262	0,966	0,944	262	0,847	0,926
Zyklus 19	253	0,968	0,955	241	0,913	0,929
Zyklus 21	249	0,896	0,974	231	0,926	0,899
Zyklus 23	234	0,949	0,925	223	0,991	0,968
Zyklus 25	216	0,866	0,938	207	0,937	0,951
Zyklus 27	205	0,932	0,937	185	0,827	0,922
Zyklus 29	182	0,901	0,905	156	0,942	0,925
Zyklus 31	160	0,956	0,961	132	0,970	0,941
Zyklus 33	131	0,878	0,860	97	0,979	0,946
Zyklus 35	89	0,854	0,899	72	0,972	0,978
Behandlungsende	129	1,481	1,139	175	1,554	1,182
Follow-Up 1	63	1,333	1,150	86	1,058	1,022
Follow-Up 2	56	1,089	1,049	66	1,136	1,108
Follow-Up 3	39	1,000	1,124	51	1,176	1,053
Follow-Up 4	34	0,941	0,983	41	1,195	0,980
Follow-Up 5	12	0,917	1,084	11	1,727	1,272
Follow-Up 6	2	1,500	2,121	3	0,333	0,577
Abkürzungen: NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *NSCLC-SAQ - Dyspnoe* im Behandlungsarm bei 1,219 und im Kontrollarm bei 1,386. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 1,481 und im Kontrollarm bei 1,554. In der Abbildung 4-21 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *NSCLC-SAQ - Dyspnoe* grafisch dargestellt.

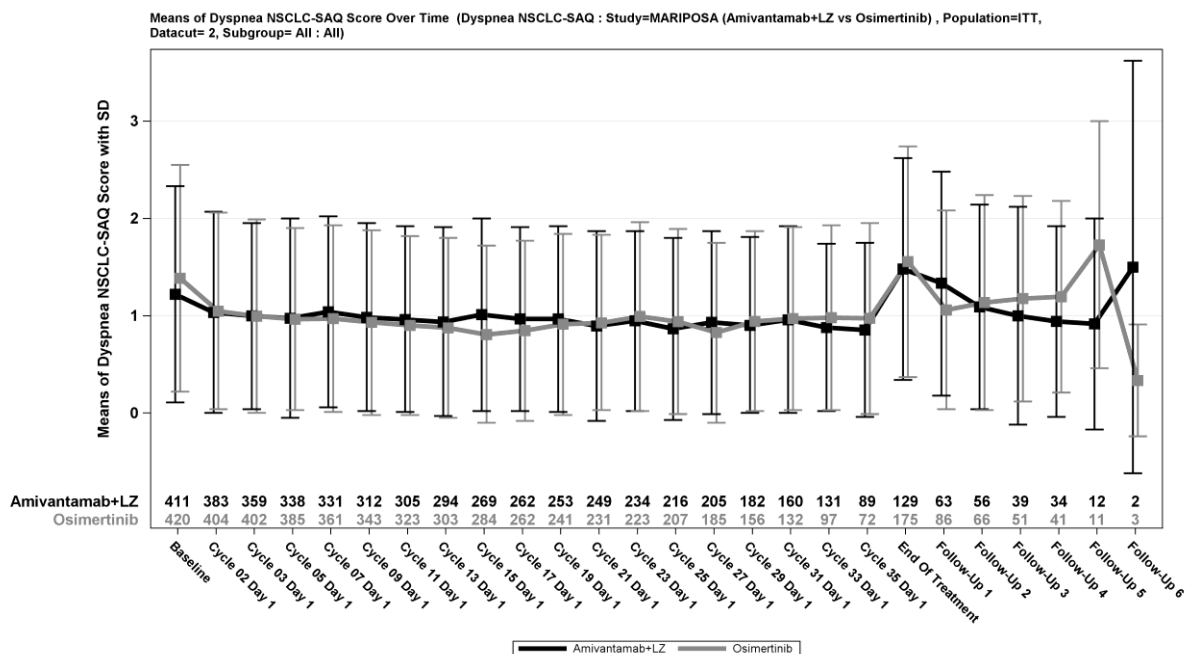


Abbildung 4-21: Verlaufswerte für *NSCLC-SAQ - Dyspnoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-40: Verlaufswerte für *NSCLC-SAQ – Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	412	1,508	1,059	420	1,543	1,114
Zyklus 2	383	1,695	1,035	404	1,344	1,025
Zyklus 3	359	1,543	0,977	402	1,297	0,985
Zyklus 5	338	1,407	0,948	385	1,209	0,934
Zyklus 7	331	1,372	0,948	361	1,233	0,916
Zyklus 9	312	1,194	0,904	343	1,160	0,962
Zyklus 11	305	1,302	0,986	322	1,148	0,964
Zyklus 13	294	1,230	0,917	302	1,147	0,943
Zyklus 15	269	1,292	0,988	284	1,151	1,000
Zyklus 17	262	1,195	0,920	262	1,164	0,964
Zyklus 19	253	1,158	0,911	241	1,180	0,970
Zyklus 21	249	1,215	0,963	231	1,219	0,917
Zyklus 23	234	1,271	0,951	223	1,202	0,969
Zyklus 25	216	1,130	0,936	207	1,229	1,030
Zyklus 27	205	1,193	1,002	185	1,259	0,978
Zyklus 29	182	1,247	0,990	156	1,359	0,958
Zyklus 31	160	1,259	0,976	132	1,413	0,913
Zyklus 33	131	1,179	0,916	97	1,247	0,998
Zyklus 35	89	1,236	0,856	72	1,271	0,934
Behandlungsende	129	1,841	1,159	175	1,837	1,135
Follow-Up 1	63	1,500	1,004	86	1,587	1,133
Follow-Up 2	56	1,411	1,014	66	1,561	1,139
Follow-Up 3	39	1,295	1,068	51	1,471	1,259
Follow-Up 4	34	1,441	1,192	41	1,476	1,156
Follow-Up 5	12	1,750	0,917	11	2,136	1,206
Follow-Up 6	2	1,000	1,414	3	1,000	1,000
Abkürzungen: NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *NSCLC-SAQ - Fatigue* im Behandlungsarm bei 1,508 und im Kontrollarm bei 1,543. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 1,841 und im Kontrollarm bei 1,837. In der Abbildung 4-22 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *NSCLC-SAQ - Fatigue* grafisch dargestellt.

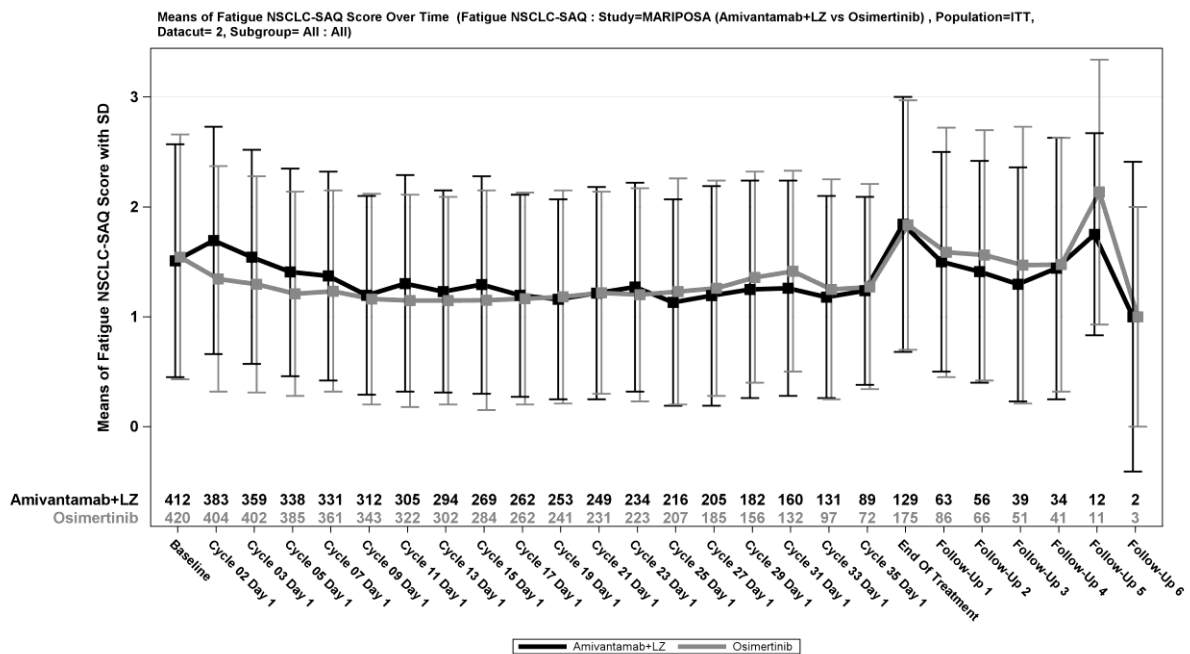


Abbildung 4-22: Verlaufswerte für *NSCLC-SAQ - Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-41: Verlaufswerte für *NSCLC-SAQ – Appetitverlust* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	412	1,075	1,205	420	1,114	1,205
Zyklus 2	383	1,214	1,163	403	1,065	1,218
Zyklus 3	359	1,033	1,111	401	1,070	1,166
Zyklus 5	338	0,746	0,941	385	0,870	1,063
Zyklus 7	331	0,737	0,931	361	0,859	1,011
Zyklus 9	312	0,628	0,950	343	0,793	0,986
Zyklus 11	305	0,646	0,924	322	0,786	1,005
Zyklus 13	294	0,721	0,983	302	0,795	0,990
Zyklus 15	269	0,684	0,974	284	0,768	0,971
Zyklus 17	262	0,573	0,889	262	0,748	0,997
Zyklus 19	253	0,557	0,846	241	0,867	1,048
Zyklus 21	249	0,679	0,976	231	0,818	1,009
Zyklus 23	234	0,731	1,065	223	0,915	1,056
Zyklus 25	216	0,657	0,961	207	0,812	1,014
Zyklus 27	205	0,620	0,935	185	0,881	1,036
Zyklus 29	182	0,626	0,869	156	0,904	1,082
Zyklus 31	160	0,669	1,008	132	0,886	1,031
Zyklus 33	131	0,618	0,907	97	0,814	1,074
Zyklus 35	89	0,685	0,847	72	0,819	0,998
Behandlungsende	129	1,256	1,313	175	1,349	1,299
Follow-Up 1	63	1,127	1,276	86	1,012	1,122
Follow-Up 2	56	1,018	1,228	66	1,197	1,303
Follow-Up 3	39	1,051	1,255	51	1,314	1,304
Follow-Up 4	34	0,765	0,955	41	1,293	1,188
Follow-Up 5	12	1,417	1,084	11	1,545	1,128
Follow-Up 6	2	1,000	1,414	3	0,667	1,155
Abkürzungen: NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *NSCLC-SAQ - Appetitverlust* im Behandlungsarm bei 1,075 und im Kontrollarm bei 1,114. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 1,256 und im Kontrollarm bei 1,349. In der Abbildung 4-23 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *NSCLC-SAQ - Appetitverlust* grafisch dargestellt.

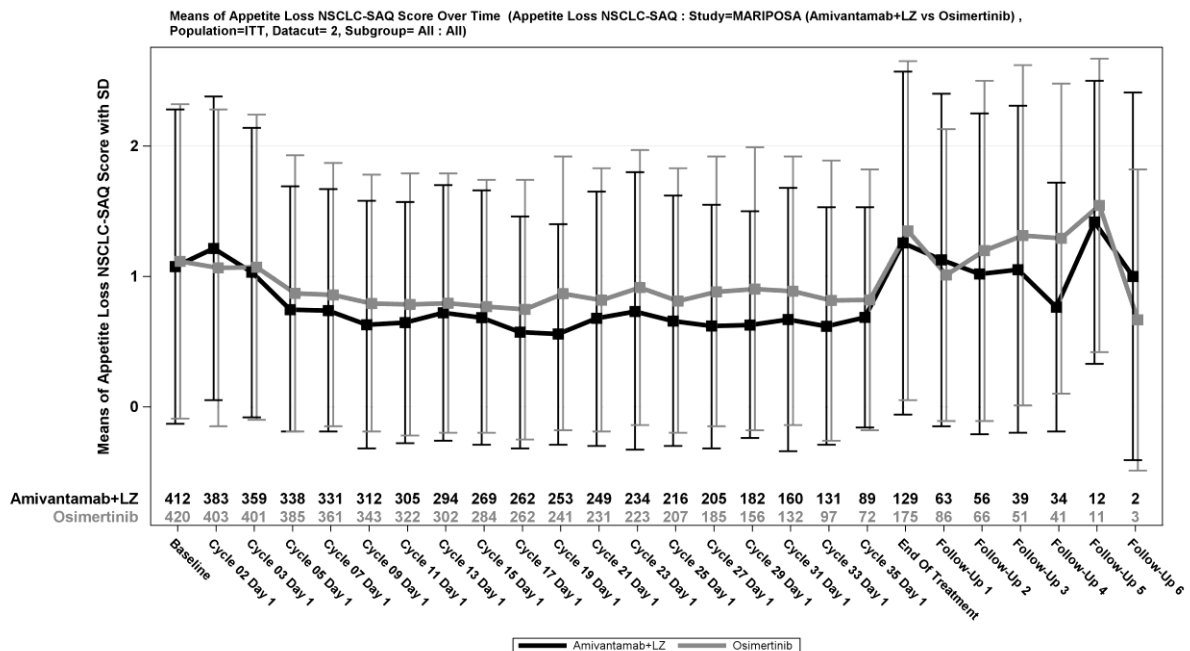


Abbildung 4-23: Verlaufswerte für *NSCLC-SAQ - Appetitverlust* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-42: Verlaufswerte für *NSCLC-SAQ - Gesamtscore* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	411	6,107	3,855	419	6,405	3,823
Zyklus 2	383	5,225	3,081	403	5,065	3,264
Zyklus 3	359	4,838	2,996	401	4,864	3,198
Zyklus 5	338	4,271	2,983	385	4,409	3,142
Zyklus 7	331	4,372	2,897	361	4,446	3,050
Zyklus 9	312	3,950	2,898	343	4,327	3,197
Zyklus 11	305	4,177	3,056	322	4,200	3,133
Zyklus 13	294	4,209	3,052	302	4,167	3,151
Zyklus 15	269	4,210	3,061	284	4,042	3,209
Zyklus 17	262	4,019	2,879	262	4,168	3,167
Zyklus 19	253	3,866	2,838	241	4,338	3,224
Zyklus 21	249	4,050	3,067	231	4,266	2,980
Zyklus 23	234	4,340	3,163	223	4,565	3,292
Zyklus 25	216	3,963	2,941	207	4,534	3,437
Zyklus 27	205	4,002	3,110	185	4,357	3,189
Zyklus 29	182	4,165	3,029	156	4,660	3,140
Zyklus 31	160	4,153	3,127	132	4,678	3,290
Zyklus 33	131	3,981	3,014	97	4,454	3,370
Zyklus 35	89	4,112	2,756	72	4,354	3,059
Behandlungsende	129	6,578	4,002	175	7,231	4,330
Follow-Up 1	63	5,532	3,936	86	5,424	3,590
Follow-Up 2	56	5,000	3,488	66	5,697	4,273
Follow-Up 3	39	4,654	3,682	51	6,020	4,646
Follow-Up 4	34	4,912	3,787	41	5,939	4,024
Follow-Up 5	12	6,583	3,692	11	8,136	3,709
Follow-Up 6	2	5,000	7,071	3	3,667	3,215
Abkürzungen: NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *NSCLC-SAQ – Gesamtscore* im Behandlungsarm bei 6,107 und im Kontrollarm bei 6,405. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 6,578 und im Kontrollarm bei 7,231. In der Abbildung 4-24 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *NSCLC-SAQ* grafisch dargestellt.

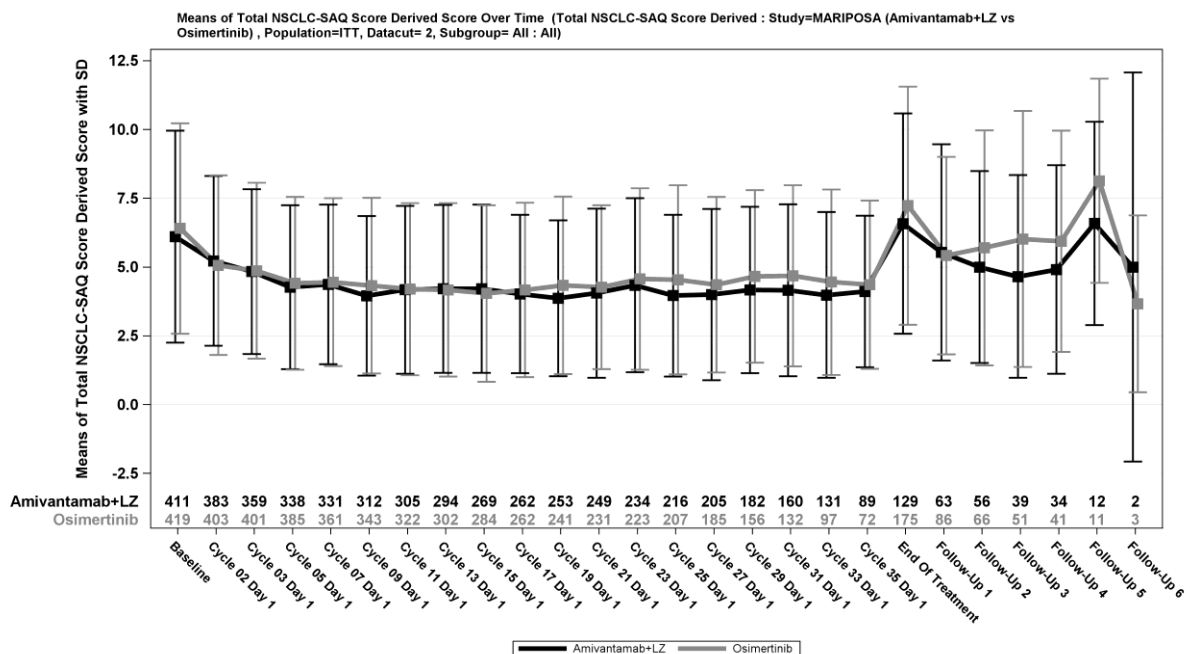


Abbildung 4-24: Verlaufswerte für *NSCLC-SAQ – Gesamtscore* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

4.3.1.3.1.4.2 Morbidität – NSCLC-SAQ – Responderanalysen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für *NSCLC-SAQ – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
NSCLC-SAQ - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6					
Husten					
MARIPOSA	33/429 (7,7%)	44/429 (10,3%)	0,73 [0,45; 1,17] p=0,1872	0,75 [0,49; 1,15] p=0,1887	-2,60% [-6,40%; 1,20%] p=0,1866
Schmerz					
MARIPOSA	54/429 (12,6%)	59/429 (13,8%)	0,91 [0,61; 1,34] p=0,6185	0,92 [0,65; 1,29] p=0,6198	-1,20% [-5,70%; 3,40%] p=0,6196
Dyspnoe					
MARIPOSA	74/429 (17,2%)	66/429 (15,4%)	1,15 [0,80; 1,65] p=0,4586	1,12 [0,83; 1,52] p=0,4577	1,90% [-3,10%; 6,80%] p=0,4573
Fatigue					
MARIPOSA	67/429 (15,6%)	76/429 (17,7%)	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4064	0,88 [0,65; 1,19] p=0,4057	-2,10% [-7,10%; 2,90%] p=0,4051
Appetit					
MARIPOSA	72/429 (16,8%)	95/429 (22,1%)	0,71 [0,50; 0,99] p=0,0459	0,76 [0,57; 1,00] p=0,0474	-5,40% [-10,70%; -0,10%] p=0,0455

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

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
NSCLC-SAQ - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 3					
NSCLC-SAQ Gesamtscore					
MARIPOSA	41/429 (9,6%)	50/429 (11,7%)	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3171	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3176	-2,10% [-6,20%; 2,00%] p=0,3164
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (7,7%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (10,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (12,6%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (13,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6* im Behandlungsarm 74 Ereignisse (17,2%) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (15,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6* im Behandlungsarm 67 Ereignisse (15,6%) und im Kontrollarm 76 Ereignisse (17,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *NSCLC-SAQ Appetitverlust - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (16,8%) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (22,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (0,71 [0,50; 0,99]; $p=0,0459$), das Relative Risiko (0,76 [0,57; 1,00]; $p=0,0474$) und die Risikodifferenz (-5,40% [-10,70%; -0,10%]; $p=0,0455$) signifikante Unterschiede.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 3* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (9,6%) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (11,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – EQ-5D VAS

Tabelle 4-44: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Der EQ-5D VAS ist ein patientenberichtetes, generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes. Das Messinstrument ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, dem deskriptiven EQ-5D-Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala (VAS) zum Gesundheitszustand. Im folgenden Modul 4 wird ausschließlich die EQ VAS zur Ermittlung des Gesundheitszustandes verwendet. Domäne EQ VAS: Die EQ VAS ist eine vertikale visuelle Analogskala zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustandes. Im Rahmen der Befragung schätzen die Patienten ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der 100 Punkte-Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) ein. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D VAS durch den Patienten sind: • Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1 • Anschließend alle 2 Zyklen jeweils an Tag 1 des Zyklus • Zum Behandlungsende: 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendosis • Nach dem Abbruch der Studienmedikation: alle 12 Wochen (Follow-Up) bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation, unabhängig, davon, ob eine Folgetherapie initiiert wurde. Die Änderung des Gesundheitszustands unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Zu den patientenberichteten Endpunkten liegen über alle Erhebungsinstrumente hinweg hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-4). Für die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte werden daher das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Es erfolgt zusätzlich eine tabellarische und grafische Darstellung der Verlaufswerte. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen (bestätigte Verschlechterung) dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Als Responsekriterium ist der Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite definiert. Demnach wird für die EQ-5D VAS eine Verschlechterung um $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte operationalisiert (6). Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions-5 Level; ITT: Intention to treat; MCID: Minimal Clinically Important Difference; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions-5 Level; Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS wird folglich als hoch eingeschätzt.

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

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 1	428	420 (98,1%)	421	406 (96,4%)	429	410 (95,6%)	429	420 (97,9%)
Zyklus 2	422	402 (95,3%)	415	381 (91,8%)	426	381 (89,4%)	424	402 (94,8%)
Zyklus 3	413	401 (97,1%)	393	357 (90,8%)	419	357 (85,2%)	419	401 (95,7%)
Zyklus 5	402	383 (95,3%)	377	337 (89,4%)	408	337 (82,6%)	416	383 (92,1%)
Zyklus 7	388	361 (93,0%)	366	331 (90,4%)	401	331 (82,5%)	410	361 (88,0%)
Zyklus 9	371	343 (92,5%)	348	312 (89,7%)	396	312 (78,8%)	406	343 (84,5%)
Zyklus 11	345	319 (92,5%)	339	305 (90,0%)	392	305 (77,8%)	398	319 (80,2%)
Zyklus 13	323	301 (93,2%)	320	294 (91,9%)	387	294 (76,0%)	386	301 (78,0%)
Zyklus 15	310	284 (91,6%)	305	269 (88,2%)	382	269 (70,4%)	373	284 (76,1%)
Zyklus 17	286	262 (91,6%)	290	262 (90,3%)	375	262 (69,9%)	364	262 (72,0%)
Zyklus 19	268	241 (89,9%)	277	252 (91,0%)	363	252 (69,4%)	352	241 (68,5%)
Zyklus 21	252	231 (91,7%)	264	249 (94,3%)	353	249 (70,5%)	335	231 (69,0%)
Zyklus 23	239	223 (93,3%)	248	234 (94,4%)	346	234 (67,6%)	323	223 (69,0%)
Zyklus 25	226	207 (91,6%)	234	215 (91,9%)	339	215 (63,4%)	314	207 (65,9%)
Zyklus 27	202	185 (91,6%)	223	205 (91,9%)	325	205 (63,1%)	301	185 (61,5%)
Zyklus 29	169	156 (92,3%)	199	180 (90,5%)	313	180 (57,5%)	292	156 (53,4%)
Zyklus 31	144	132 (91,7%)	171	160 (93,6%)	306	160 (52,3%)	279	132 (47,3%)
Zyklus 33	108	97 (89,8%)	144	131 (91,0%)	302	131 (43,4%)	270	97 (35,9%)

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

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 35	87	72 (82,8%)	106	89 (84,0%)	295	89 (30,2%)	261	72 (27,6%)
Zyklus 37	68	61 (89,7%)	82	79 (96,3%)	291	79 (27,1%)	258	61 (23,6%)
Zyklus 39	47	41 (87,2%)	55	48 (87,3%)	289	48 (16,6%)	255	41 (16,1%)
Zyklus 41	26	22 (84,6%)	32	29 (90,6%)	287	29 (10,1%)	254	22 (8,7%)
Zyklus 43	12	9 (75,0%)	11	11 (100,0%)	287	11 (3,8%)	252	9 (3,6%)
Zyklus 45	4	4 (100,0%)	2	2 (100,0%)	287	2 (0,7%)	252	4 (1,6%)
Behandlungsende	225	175 (77,8%)	174	128 (73,6%)	429	128 (29,8%)	429	175 (40,8%)
Follow-Up 1 ^c	-	-	-	-	360	63 (17,5%)	353	86 (24,4%)
Follow-Up 2 ^c	-	-	-	-	343	56 (16,3%)	323	66 (20,4%)
Follow-Up 3 ^c	-	-	-	-	327	39 (11,9%)	302	51 (16,9%)
Follow-Up 4 ^c	-	-	-	-	318	34 (10,7%)	283	41 (14,5%)
Follow-Up 5 ^c	-	-	-	-	310	12 (3,9%)	269	11 (4,1%)
Follow-Up 6 ^c	-	-	-	-	305	2 (0,7%)	265	2 (0,8%)
Follow-Up 7 ^c	-	-	-	-	298	1 (0,3%)	259	1 (0,4%)

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

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (im Interventionsarm Lazertinib in Kombination mit Amivantamab, im Kontrollarm Osimertinib) b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der Therapie erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow-Up-Visiten. c: In den Follow-Up-Visiten werden ausschließlich Patienten erfasst, die die Behandlung bereits abgebrochen haben. Daher werden nur die Compliance Raten für die ITT-Population und keine Compliance Raten für die Population unter Behandlung berichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen Quelle: (83)								

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt EQ-5D VAS liegen zu Zyklus 1 im Lazertinib + Amivantamab-Arm bei 98,1% und im Osimertinib-Arm bei 96,4%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten für die unter der Behandlung erhobenen Zyklen bis Zyklus 45 bei über 70%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten gezählt werden, die noch mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten.

Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Zyklus 1 im Lazertinib + Amivantamab-Arm bei 95,6% und im Osimertinib-Arm bei 97,9%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 15 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 17 über 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen.

Nach dem Abbruch der Studienmedikationen erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow-Up-Visiten, die in Tabelle 4-46 ebenfalls aufgeführt werden. In der Auswertung für alle Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben sind, wird nicht berücksichtigt, dass die Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben, die Fragebögen für die Behandlungszyklen nicht erhalten und sie werden trotzdem zu der Anzahl der erwarteten Fragebögen gezählt. Die Auswertung der Rücklaufquoten unter Behandlung berücksichtigt in der Anzahl der erwarteten Fragebögen nur Patienten, die noch unter Behandlung der Studienmedikation sind und die Fragebögen für die Behandlungszyklen tatsächlich erhalten.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 92,5% (Lazertinib + Amivantamab) und 94,9% (Osimertinib). Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt 25,7 Monate für den Interventions- und 23,9 Monate für den Kontrollarm. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 24,8 Monate für den Interventions- und 22,4 Monate für den Kontrollarm.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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.

4.3.1.3.1.5.1 Morbidität – EQ-5D VAS – Verlaufswerte

Tabelle 4-47: Verlaufswerte für EQ-5D VAS für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	410	69,751	18,276	420	69,433	19,324
Zyklus 2	381	71,622	16,733	402	74,149	16,882
Zyklus 3	357	73,241	15,132	401	74,514	15,826
Zyklus 5	337	74,504	14,952	383	77,091	14,882
Zyklus 7	331	74,115	14,897	361	76,476	16,445
Zyklus 9	312	75,115	14,845	343	76,840	15,709
Zyklus 11	305	74,830	15,111	319	77,138	16,168
Zyklus 13	294	74,054	15,190	301	77,598	16,057
Zyklus 15	269	73,870	14,543	284	76,560	16,844
Zyklus 17	262	75,176	14,219	262	77,145	15,346
Zyklus 19	252	74,464	14,570	241	76,925	15,380
Zyklus 21	249	74,920	14,991	231	76,576	15,165
Zyklus 23	234	75,462	15,295	223	77,040	15,197
Zyklus 25	215	76,707	15,687	207	77,585	15,338
Zyklus 27	205	75,649	16,298	185	76,897	15,935
Zyklus 29	180	76,456	14,466	156	75,987	15,141
Zyklus 31	160	75,769	14,566	132	76,697	14,565
Zyklus 33	131	76,344	14,830	97	75,814	17,571
Zyklus 35	89	76,124	15,068	72	77,431	16,678
Behandlungsende	128	63,977	19,476	175	63,829	20,987
Follow-Up 1	63	69,206	15,947	86	70,523	18,751
Follow-Up 2	56	74,196	15,723	66	72,576	18,121
Follow-Up 3	39	74,231	17,624	51	68,020	23,180
Follow-Up 4	34	72,647	18,390	41	70,780	18,411
Follow-Up 5	12	67,000	14,391	11	71,364	18,629
Follow-Up 6	2	79,500	26,163	2	61,500	10,607
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions-5 Level; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EQ-5D VAS* im Behandlungsarm bei 69,751 und im Kontrollarm bei 69,433. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 63,977 und im Kontrollarm bei 63,829. In der Abbildung 4-25 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* grafisch dargestellt.

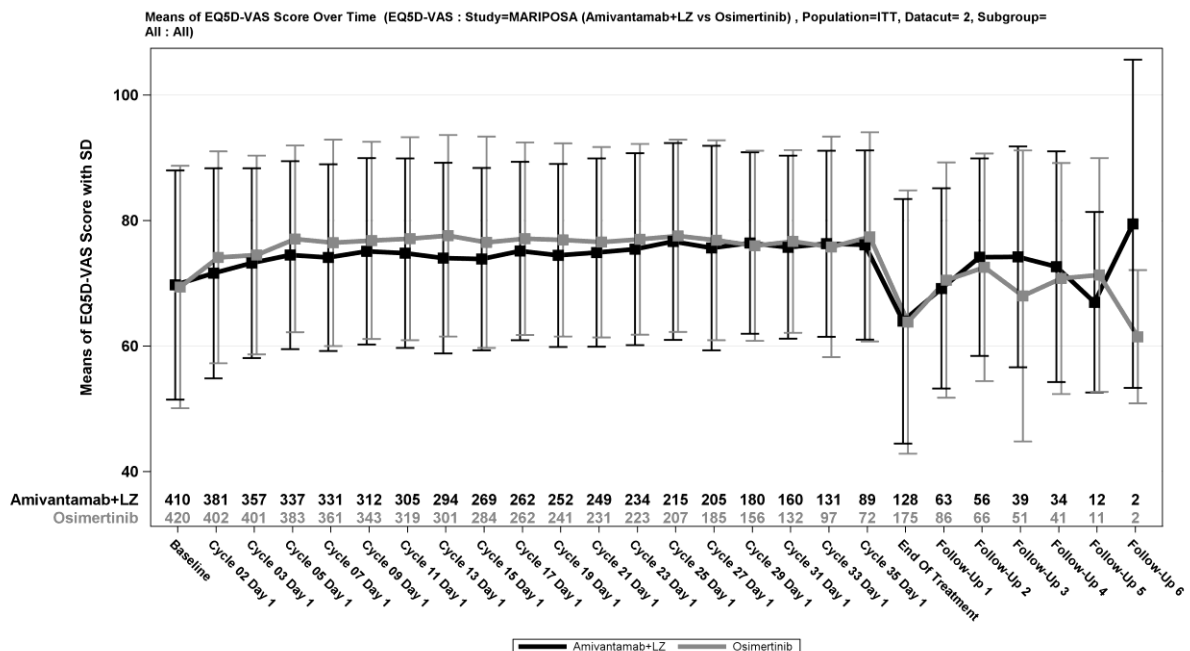


Abbildung 4-25: Verlaufsgrafik für *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

4.3.1.3.1.5.2 Morbidität – EQ-5D VAS – Responderanalysen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Verschlechterung für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schellenwert 15					
MARIPOSA	39/429 (9,1%)	53/429 (12,4%)	0,70 [0,45; 1,09] p=0,1139	0,73 [0,50; 1,08] p=0,1160	-3,30% [-7,40%; 0,80%] p=0,1138
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA- Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (9,1%) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (12,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – PGISTabelle 4-49: Operationalisierung von *PGIS*

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Der Patient Global Impression of Severity (<i>PGIS</i>) ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist eine Ein-Item-Skala und ermöglicht die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten. Eine Bewertung von 1 entspricht „normal, überhaupt nicht krank“ und eine Einschätzung von „6“ entspricht „schwer krank“. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments <i>PGIS</i> durch den Patienten sind: • Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1 • Anschließend alle 2 Zyklen jeweils an Tag 1 des Zyklus • Zum Behandlungsende: 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendosis Für den <i>PGIS</i> war gemäß Schedule of Activities eine Erhebung nach Behandlungsende nicht vorgesehen. Zu den patientenberichteten Endpunkten liegen über alle Erhebungsinstrumente hinweg hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-4). Für die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte werden daher das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Es erfolgt zusätzlich eine tabellarische und grafische Darstellung der Verlaufswerte. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen (bestätigte Verschlechterung) dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Als Responsekriterium ist der Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite definiert. Demnach wird für den <i>PGIS</i> eine Verschlechterung um $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt operationalisiert (6). Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention to treat; MCID: Minimal Clinically Important Difference; <i>PGIS</i> : Patient Global Impression of Severity	

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 PGIS 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
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention to treat;; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGIS wird folglich als hoch eingeschätzt.

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

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für *PGIS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 1	428	418 (97,7%)	421	405 (96,2%)	429	405 (94,4%)	429	418 (97,4%)
Zyklus 2	422	404 (95,7%)	415	383 (92,3%)	426	383 (89,9%)	424	404 (95,3%)
Zyklus 3	413	402 (97,3%)	393	360 (91,6%)	419	360 (85,9%)	419	402 (95,9%)
Zyklus 5	402	387 (96,3%)	377	339 (89,9%)	408	339 (83,1%)	416	387 (93,0%)
Zyklus 7	388	362 (93,3%)	366	331 (90,4%)	401	331 (82,5%)	410	362 (88,3%)
Zyklus 9	371	344 (92,7%)	348	312 (89,7%)	396	312 (78,8%)	406	344 (84,7%)
Zyklus 11	345	322 (93,3%)	339	305 (90,0%)	392	305 (77,8%)	398	322 (80,9%)
Zyklus 13	323	302 (93,5%)	320	294 (91,9%)	387	294 (76,0%)	386	302 (78,2%)
Zyklus 15	310	284 (91,6%)	305	269 (88,2%)	382	269 (70,4%)	373	284 (76,1%)
Zyklus 17	286	264 (92,3%)	290	262 (90,3%)	375	262 (69,9%)	364	264 (72,5%)
Zyklus 19	268	240 (89,6%)	277	253 (91,3%)	363	253 (69,7%)	352	240 (68,2%)
Zyklus 21	252	233 (91,3%)	264	249 (94,3%)	353	249 (70,5%)	335	230 (68,7%)
Zyklus 23	239	223 (93,3%)	248	234 (94,4%)	346	234 (67,6%)	323	223 (69,0%)
Zyklus 25	226	207 (91,6%)	234	216 (92,3%)	339	216 (63,7%)	314	207 (65,9%)
Zyklus 27	202	185 (91,6%)	223	205 (91,9%)	325	205 (63,1%)	301	185 (61,5%)
Zyklus 29	169	156 (92,3%)	199	181 (91,0%)	313	181 (57,8%)	292	156 (53,4%)
Zyklus 31	144	132 (91,7%)	171	160 (93,6%)	306	160 (52,3%)	279	132 (47,3%)
Zyklus 33	108	96 (88,9%)	144	131 (91,0%)	302	131 (43,4%)	270	96 (35,6%)

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

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 35	87	72 (82,8%)	106	89 (84,0%)	295	89 (30,2%)	261	72 (27,6%)
Zyklus 37	68	62 (91,2%)	82	79 (96,3%)	291	79 (27,1%)	258	62 (24,0%)
Zyklus 39	47	41 (87,2%)	55	48 (87,3%)	289	48 (16,6%)	255	41 (16,1%)
Zyklus 41	26	22 (84,6%)	32	29 (90,6%)	287	29 (10,1%)	254	22 (8,7%)
Zyklus 43	12	9 (75,0%)	11	11 (100,0%)	287	11 (3,8%)	252	9 (3,6%)
Zyklus 45	4	3 (75,0%)	2	2 (100,0%)	287	2 (0,7%)	252	3 (1,2%)
Behandlungsende	225	175 (77,8%)	174	130 (74,7%)	429	130 (30,3%)	429	175 (40,8%)
Follow-Up 1 ^{c,d}	-	-	-	-	360	0 (0%) ^c	353	1 (0,3%) ^c
Follow-Up 2 ^{c,d}	-	-	-	-	343	1 (0,3%) ^c	323	2 (0,6%) ^c
Follow-Up 3 ^{c,d}	-	-	-	-	327	0 (0%) ^c	302	0 (0%) ^c
Follow-Up 4 ^{c,d}	-	-	-	-	318	1 (0,3%) ^c	283	0 (0%) ^c
Follow-Up 5 ^{c,d}	-	-	-	-	310	0 (0%) ^c	269	0 (0%) ^c
Follow-Up 6 ^{c,d}	-	-	-	-	305	0 (0%) ^c	265	0 (0%) ^c
Follow-Up 7 ^{c,d}	-	-	-	-	298	0 (0%) ^c	259	0 (0%) ^c

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

Visite	Compliance Population unter Behandlung^a n (%)				Compliance ITT- Population^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (im Interventionsarm Lazertinib in Kombination mit Amivantamab, im Kontrollarm Osimertinib). b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der Therapie erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow-Up-Visiten. c: Für den PGIS war gemäß Schedule of Activities eine Erhebung nach Behandlungsende nicht vorgesehen. d: In den Follow- Up-Visiten werden ausschließlich Patienten erfasst, die die Behandlung bereits abgebrochen haben. Daher werden nur die Compliance Raten für die ITT-Population und keine Compliance Raten für die Population unter Behandlung berichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen Quelle: (83)								

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *PGIS* liegen zu Zyklus 1 im Lazertinib + Amivantamab-Arm bei 97,7% und im Osimertinib-Arm bei 96,2%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten für die unter der Behandlung erhobenen Zyklen bis Zyklus 45 bei über 70%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten gezählt werden, die noch mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten.

Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Zyklus 1 im Lazertinib + Amivantamab-Arm bei 94,4% und im Osimertinib-Arm bei 97,4%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 15 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 17 über 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen.

Nach dem Abbruch der Studienmedikationen erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow-Up-Visiten, die in Tabelle 4-51 ebenfalls aufgeführt werden. Für den *PGIS* war eine Erhebung im Rahmen der Follow-Up-Visiten gemäß Schedule of Activities nicht vorgesehen. Es gab trotzdem vereinzelte Erhebungen. Im Lazertinib + Amivantamab-Arm gab es in Follow-Up-Visite 2 und 4 jeweils einen Patienten, bei dem der *PGIS* erhoben wurde. Im Osimertinib-Arm gab es in Follow-Up-Visite 1 und 2 jeweils einen bzw. zwei Patienten, bei denen der *PGIS* erhoben wurde.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 92,1% (Lazertinib + Amivantamab) und 94,4% (Osimertinib). Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt 23,9 Monate für den Interventions- und 22,1 Monate für den Kontrollarm. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 24,8 Monate für den Interventions- und 22,4 Monate für den Kontrollarm.

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

4.3.1.3.1.6.1 Morbidität – PGIS – VerlaufswerteTabelle 4-52: Verlaufswerte für *PGIS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	405	0,177	0,066	418	0,178	0,070
Zyklus 2	384	0,160	0,060	404	0,155	0,055
Zyklus 3	359	0,152	0,057	402	0,150	0,057
Zyklus 5	340	0,146	0,056	387	0,148	0,056
Zyklus 7	331	0,141	0,056	363	0,143	0,056
Zyklus 9	312	0,143	0,055	344	0,143	0,055
Zyklus 11	305	0,138	0,057	322	0,141	0,059
Zyklus 13	296	0,144	0,060	302	0,141	0,056
Zyklus 15	269	0,144	0,058	284	0,136	0,054
Zyklus 17	262	0,143	0,054	264	0,138	0,052
Zyklus 19	253	0,138	0,056	240	0,137	0,056
Zyklus 21	249	0,140	0,055	230	0,140	0,055
Zyklus 23	234	0,139	0,054	223	0,139	0,055
Zyklus 25	216	0,138	0,054	207	0,137	0,052
Zyklus 27	205	0,141	0,057	185	0,143	0,056
Zyklus 29	181	0,138	0,059	156	0,144	0,054
Zyklus 31	161	0,139	0,056	132	0,143	0,056
Zyklus 33	131	0,137	0,053	96	0,143	0,052
Zyklus 35	89	0,135	0,054	72	0,142	0,055
Behandlungsende	129	0,184	0,072	175	0,180	0,070
Follow-Up 1				1	0,280	
Follow-Up 2	1	0,070		2	0,175	0,049
Follow-Up 3						
Follow-Up 4	1	0,210				
Follow-Up 5						
Follow-Up 6						
Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *PGIS* im Behandlungsarm bei 0,177 und im Kontrollarm bei 0,178. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 0,184 und im Kontrollarm bei 0,180. In der Abbildung 4-26 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGIS* grafisch dargestellt.

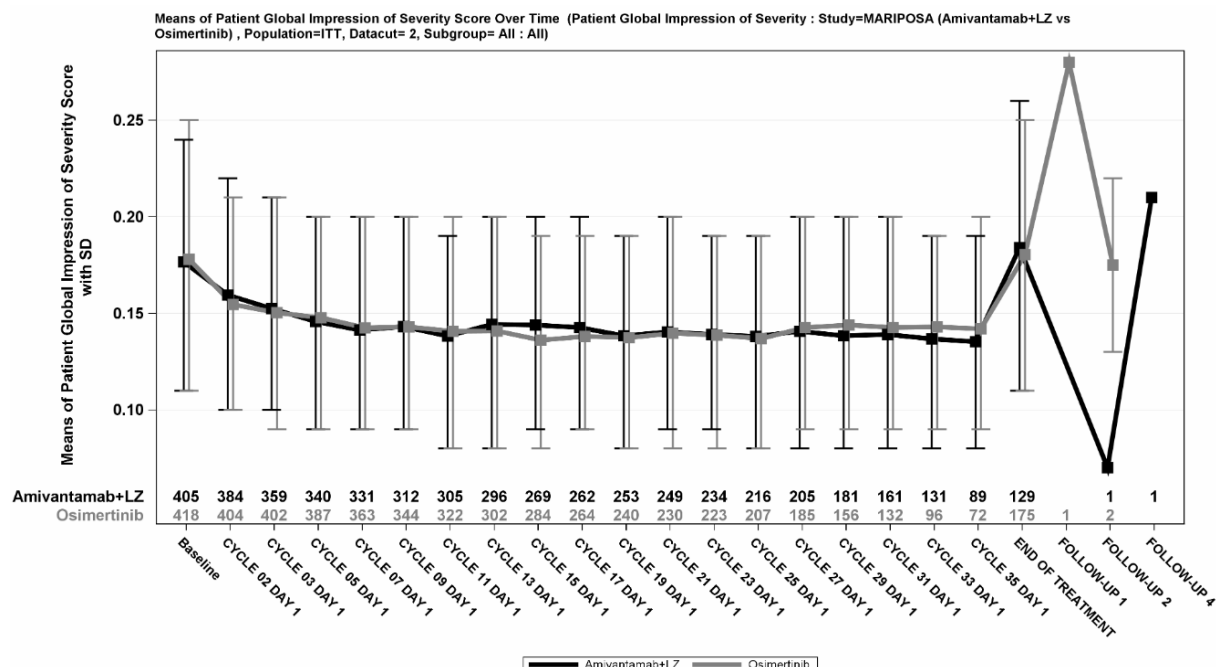


Abbildung 4-26: Verlaufsgrafik für *PGIS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

4.3.1.3.1.6.2 Morbidität – PGIS – Responderanalysen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für *PGIS – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
PGIS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1					
MARIPOSA	52/429 (12,1%)	60/429 (14,0%)	0,85 [0,57; 1,27] p=0,4239	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4234	-1,80% [-6,30%; 2,60%] p=0,4230
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: PGIS: Patient Global Impression of Severity; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGIS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1* im Behandlungsarm 52 Ereignisse (12,1%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (14,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Tabelle 4-54: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Das Instrument <i>EORTC QLQ-C30</i> ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument <i>EORTC QLQ-C30</i> (Version 3.0) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Funktionsskalen • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des <i>EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals</i> in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet einen höheren (besseren) Allgemeinen Gesundheitszustand, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments <i>EORTC QLQ-C30</i> durch den Patienten sind: • Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 2 Tag 1, Zyklus 3 Tag 1 • Anschließend alle 2 Zyklen jeweils an Tag 1 des Zyklus • Zum Behandlungsende: 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studiendosis • Nach dem Abbruch der Studienmedikation: alle 12 Wochen (Follow-Up) bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation, unabhängig, davon, ob eine Folgetherapie initiiert wurde. Die Änderung des Gesundheitszustands unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Zu den patientenberichteten Endpunkten liegen über alle Erhebungsinstrumente hinweg hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-4). Für die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte werden daher das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Es erfolgt zusätzlich eine tabellarische und grafische Darstellung der Verlaufswerte.

Studie	Operationalisierung
	Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen (bestätigte Verschlechterung) dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird für den <i>EORTC QLQ-C30</i> ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verschlechterung um $\geq$ MCID 10 Punkte operationalisiert. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention to treat; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)	

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* 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
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird folglich als hoch eingeschätzt.

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

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 1	428	420 (98,1%)	421	407 (96,7%)	429	411 (95,8%)	429	420 (97,9%)
Zyklus 2	422	404 (95,7%)	415	381 (91,8%)	426	381 (89,4%)	424	404 (95,3%)
Zyklus 3	413	402 (97,3%)	393	359 (91,3%)	419	359 (85,7%)	419	402 (95,9%)
Zyklus 5	402	384 (95,5%)	377	338 (89,7%)	408	338 (82,8%)	416	384 (92,3%)
Zyklus 7	388	361 (93,0%)	366	331 (90,4%)	401	331 (82,5%)	410	361 (88,0%)
Zyklus 9	371	343 (92,5%)	348	312 (89,7%)	396	312 (78,8%)	406	343 (84,5%)
Zyklus 11	345	323 (93,6%)	339	305 (90,0%)	392	305 (77,8%)	398	323 (81,2%)
Zyklus 13	323	302 (93,5%)	320	294 (91,9%)	387	294 (76,0%)	386	302 (78,2%)
Zyklus 15	310	285 (91,9%)	305	269 (88,2%)	382	269 (70,4%)	373	285 (76,4%)
Zyklus 17	286	263 (92,0%)	290	262 (90,3%)	375	262 (69,9%)	364	263 (72,3%)
Zyklus 19	268	241 (89,9%)	277	252 (91,0%)	363	252 (69,4%)	352	241 (68,5%)
Zyklus 21	252	231 (91,7%)	264	249 (94,3%)	353	249 (70,5%)	335	231 (69,0%)
Zyklus 23	239	223 (93,3%)	248	233 (94,0%)	346	233 (67,3%)	323	223 (69,0%)
Zyklus 25	226	207 (91,6%)	234	216 (92,3%)	339	216 (63,7%)	314	207 (65,9%)
Zyklus 27	202	185 (91,6%)	223	205 (91,9%)	325	205 (63,1%)	301	185 (61,5%)
Zyklus 29	169	156 (92,3%)	199	181 (91,0%)	313	181 (57,8%)	292	156 (53,4%)
Zyklus 31	144	132 (91,7%)	171	160 (93,6%)	306	160 (52,3%)	279	132 (47,3%)

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

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 33	108	97 (89,8%)	144	131 (91,0%)	302	131 (43,4%)	270	97 (35,9%)
Zyklus 35	87	72 (82,8%)	106	89 (84,0%)	295	89 (30,2%)	261	72 (27,6%)
Zyklus 37	68	62 (91,2%)	82	79 (96,3%)	291	79 (27,1%)	258	62 (24,0%)
Zyklus 39	47	41 (87,2%)	55	48 (87,3%)	289	48 (16,6%)	255	41 (16,1%)
Zyklus 41	26	22 (84,6%)	32	29 (90,6%)	287	29 (10,1%)	254	22 (8,7%)
Zyklus 43	12	9 (75,0%)	11	11 (100,0%)	287	11 (3,8%)	252	9 (3,6%)
Zyklus 45	4	4 (100,0%)	2	2 (100,0%)	287	2 (0,7%)	252	4 (1,6%)
Behandlungsende	225	175 (77,8%)	174	128 (73,6%)	429	128 (29,8%)	429	175 (40,8%)
Follow-Up 1 ^c	-	-	-	-	360	63 (17,5%)	353	86 (24,4%)
Follow-Up 2 ^c	-	-	-	-	343	56 (16,3%)	323	66 (20,4%)
Follow-Up 3 ^c	-	-	-	-	327	39 (11,9%)	302	51 (16,9%)
Follow-Up 4 ^c	-	-	-	-	318	34 (10,7%)	283	41 (14,5%)
Follow-Up 5 ^c	-	-	-	-	310	12 (3,9%)	269	11 (4,1%)
Follow-Up 6 ^c	-	-	-	-	305	2 (0,7%)	265	2 (0,8%)
Follow-Up 7 ^c	-	-	-	-	298	1 (0,3%)	259	1 (0,4%)

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

Visite	Compliance Population unter Behandlung ^a n (%)				Compliance ITT- Population ^b n (%)			
	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (im Interventionsarm Lazertinib in Kombination mit Amivantamab, im Kontrollarm Osimertinib). b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der Therapie erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow- Up-Visiten. c: In den Follow-Up-Visiten werden ausschließlich Patienten erfasst, die die Behandlung bereits abgebrochen haben. Daher werden nur die Compliance Raten für die ITT-Population und keine Compliance Raten für die Population unter Behandlung berichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen Quelle: (83)								

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* liegen zu Zyklus 1 im Lazertinib + Amivantamab-Arm bei 98,1% und im Osimertinib-Arm bei 96,7%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten für die unter der Behandlung erhobenen Zyklen bis Zyklus 45 bei über 70%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten gezählt werden, die noch mindestens eine Komponente der Studienmedikation erhalten.

Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Zyklus 1 im Lazertinib + Amivantamab-Arm bei 95,8% und im Osimertinib-Arm bei 97,9%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 15 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 17 über 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen.

Nach dem Abbruch der Studienmedikationen erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow-Up-Visiten, die in Tabelle 4-56 ebenfalls aufgeführt werden. In der Auswertung für alle Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben sind, wird nicht berücksichtigt, dass die Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben, die Fragebögen für die Behandlungszyklen nicht erhalten und sie werden trotzdem zu der Anzahl der erwarteten Fragebögen gezählt. Die Auswertung der Rücklaufquoten unter Behandlung berücksichtigt in der Anzahl der erwarteten Fragebögen nur Patienten, die noch unter Behandlung der Studienmedikation sind und die Fragebögen für die Behandlungszyklen tatsächlich erhalten.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 92,5% (Lazertinib + Amivantamab) und 94,9% (Osimertinib). Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* beträgt 25,7 Monate für den Interventions- und 23,9 Monate für den Kontrollarm. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 24,8 Monate für den Interventions- und 22,4 Monate für den Kontrollarm.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.7.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verlaufswerte

Tabelle 4-57: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* – *Allgemeiner Gesundheitszustand* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	411	63,727	21,519	420	63,730	21,138
Zyklus 2	381	65,026	18,752	404	70,132	18,095
Zyklus 3	359	66,620	18,009	401	70,989	17,028
Zyklus 5	338	68,565	16,725	384	72,678	16,846
Zyklus 7	331	68,454	16,941	361	72,091	17,634
Zyklus 9	312	68,750	17,327	343	72,595	16,995
Zyklus 11	305	68,579	17,166	323	72,549	17,321
Zyklus 13	294	69,189	16,879	302	73,151	17,727
Zyklus 15	269	67,720	16,524	285	72,602	18,597
Zyklus 17	262	69,338	16,466	263	72,877	16,934
Zyklus 19	252	70,800	16,084	241	72,372	17,079
Zyklus 21	249	70,917	16,985	231	72,258	15,610
Zyklus 23	233	70,136	17,168	223	73,393	16,636
Zyklus 25	216	70,486	16,760	207	72,222	16,626
Zyklus 27	205	70,447	17,896	185	72,027	18,980
Zyklus 29	181	71,041	15,727	156	71,421	16,723
Zyklus 31	160	70,417	15,408	132	71,338	17,021
Zyklus 33	131	71,247	17,022	97	70,962	17,184
Zyklus 35	89	71,255	17,134	72	71,644	17,224
Behandlungsende	128	56,771	21,527	175	56,667	23,229
Follow-Up 1	63	64,286	19,711	86	63,760	20,483
Follow-Up 2	56	67,708	17,700	66	63,889	18,624
Follow-Up 3	39	68,590	20,093	51	59,150	24,847
Follow-Up 4	34	66,667	17,041	41	61,179	22,408
Follow-Up 5	12	59,722	24,317	11	56,061	25,025
Follow-Up 6	2	62,500	53,033	2	54,167	5,893
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand* im Behandlungsarm bei 63,727 und im Kontrollarm bei 63,730. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 56,771 und im Kontrollarm bei 56,667. In der Abbildung 4-27 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand* grafisch dargestellt.

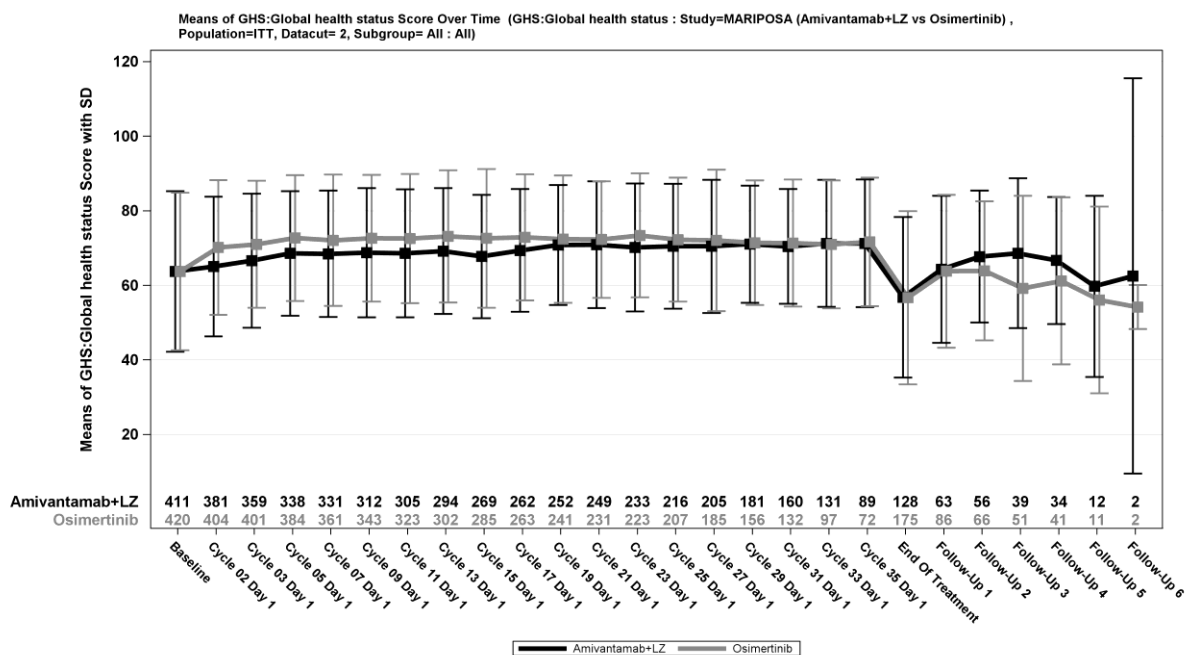


Abbildung 4-27: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-58: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	411	76,014	21,033	420	76,925	20,512
Zyklus 2	381	82,874	16,356	404	83,210	17,434
Zyklus 3	359	83,821	16,747	402	83,748	16,775
Zyklus 5	338	83,777	18,152	384	85,569	16,233
Zyklus 7	331	84,567	16,866	361	85,411	17,200
Zyklus 9	312	85,897	15,704	343	84,451	16,234
Zyklus 11	305	84,727	17,076	323	85,784	17,082
Zyklus 13	294	84,864	16,879	302	84,879	17,541
Zyklus 15	269	84,449	17,745	285	86,306	16,169
Zyklus 17	262	86,991	15,802	263	85,330	17,198
Zyklus 19	252	86,839	16,461	241	84,232	17,357
Zyklus 21	249	84,505	18,132	231	85,317	16,882
Zyklus 23	233	85,587	17,197	223	84,940	16,275
Zyklus 25	216	86,343	16,704	207	84,300	17,507
Zyklus 27	205	85,285	18,750	185	83,649	17,406
Zyklus 29	181	85,589	17,892	156	82,479	17,663
Zyklus 31	160	86,615	15,417	132	83,460	16,666
Zyklus 33	131	87,023	17,818	97	81,443	17,534
Zyklus 35	89	88,390	14,738	72	84,375	15,571
Behandlungsende	128	75,000	25,294	175	74,524	24,414
Follow-Up 1	63	81,746	20,405	86	83,430	18,808
Follow-Up 2	56	83,482	16,322	66	83,460	20,801
Follow-Up 3	39	86,966	14,906	51	79,902	23,815
Follow-Up 4	34	78,922	20,437	41	79,472	22,291
Follow-Up 5	12	72,222	25,459	11	70,455	23,969
Follow-Up 6	2	79,167	29,463	2	83,333	23,570
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* im Behandlungsarm bei 76,014 und im Kontrollarm bei 76,925. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 75,000 und im Kontrollarm bei 74,524. In der Abbildung 4-28 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* grafisch dargestellt.

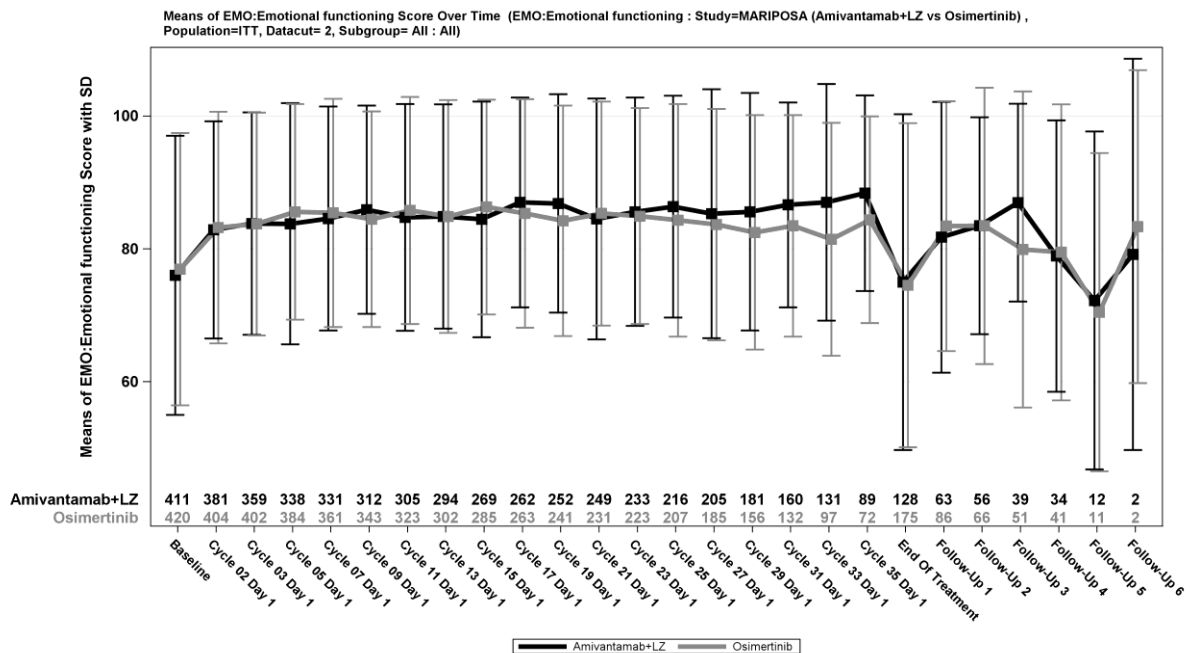


Abbildung 4-28: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-59: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	411	85,036	19,193	420	87,897	16,637
Zyklus 2	381	87,227	16,759	404	88,655	16,476
Zyklus 3	359	87,094	16,960	402	88,474	14,789
Zyklus 5	338	87,377	15,780	384	89,019	14,905
Zyklus 7	331	87,311	16,000	361	87,904	16,617
Zyklus 9	312	86,966	16,884	343	88,387	14,489
Zyklus 11	305	86,831	15,954	323	87,616	16,761
Zyklus 13	294	87,075	16,558	302	87,417	15,426
Zyklus 15	269	85,316	18,331	285	88,012	15,434
Zyklus 17	262	86,069	18,104	263	87,262	16,326
Zyklus 19	252	86,243	18,412	241	87,898	15,882
Zyklus 21	249	84,940	20,459	231	85,642	17,081
Zyklus 23	233	84,692	18,998	223	84,978	18,169
Zyklus 25	216	85,648	19,217	207	85,588	17,075
Zyklus 27	205	85,366	18,814	185	85,045	18,102
Zyklus 29	181	86,096	18,800	156	84,936	17,738
Zyklus 31	160	86,250	17,787	132	85,480	17,032
Zyklus 33	131	88,168	16,983	97	82,818	19,313
Zyklus 35	89	88,202	18,836	72	87,269	15,191
Behandlungsende	128	77,083	25,358	175	82,571	21,651
Follow-Up 1	63	83,598	19,741	86	88,566	14,744
Follow-Up 2	56	87,798	15,728	66	84,091	21,766
Follow-Up 3	39	86,325	21,586	51	82,680	21,848
Follow-Up 4	34	81,863	19,834	41	83,740	19,891
Follow-Up 5	12	77,778	24,958	11	72,727	27,155
Follow-Up 6	2	91,667	11,785	2	83,333	23,570
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* im Behandlungsarm bei 85,036 und im Kontrollarm bei 87,897. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 77,083 und im Kontrollarm bei 82,571. In der Abbildung 4-29 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* grafisch dargestellt.

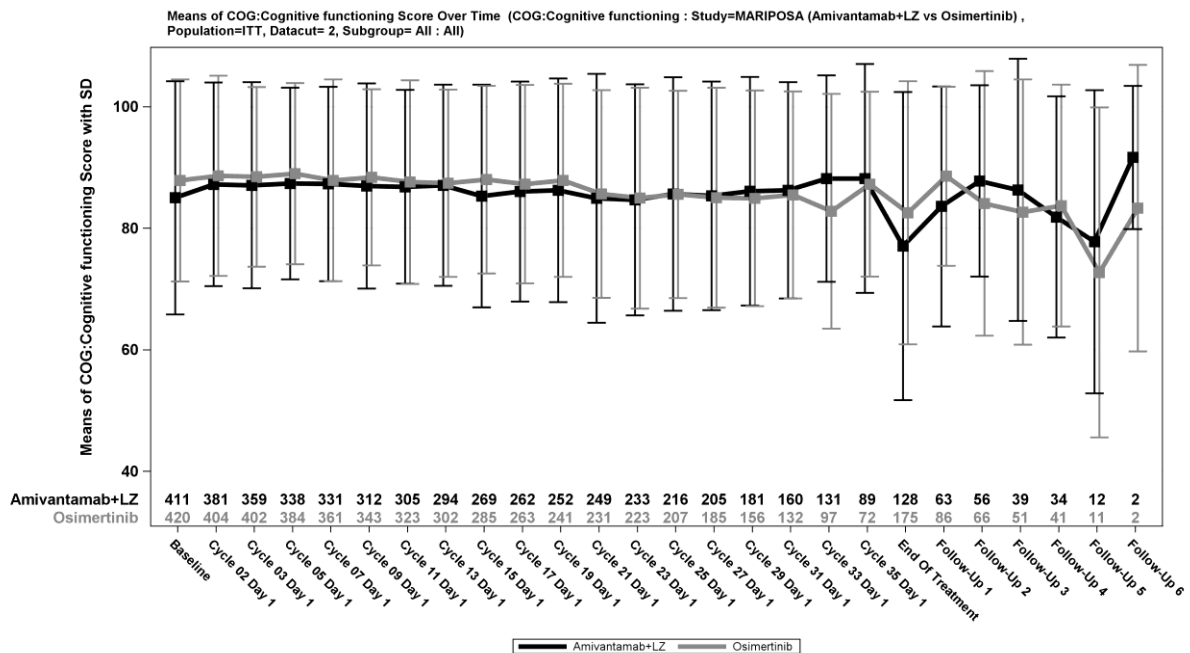


Abbildung 4-29: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-60: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	410	77,382	21,851	420	75,603	20,951
Zyklus 2	381	76,395	20,453	404	79,917	19,338
Zyklus 3	359	78,347	18,654	402	81,592	18,268
Zyklus 5	338	79,132	19,490	384	84,201	17,031
Zyklus 7	331	80,443	17,105	361	84,358	16,367
Zyklus 9	312	82,372	16,001	342	83,899	17,083
Zyklus 11	305	80,219	17,711	323	85,408	17,384
Zyklus 13	294	80,204	16,827	302	86,497	16,521
Zyklus 15	269	80,694	17,559	285	86,363	16,804
Zyklus 17	262	80,534	18,322	263	85,830	16,489
Zyklus 19	252	80,899	17,469	241	84,398	16,701
Zyklus 21	249	80,535	18,012	231	84,185	14,997
Zyklus 23	233	79,199	19,011	223	83,976	16,547
Zyklus 25	216	82,253	17,763	207	84,863	16,428
Zyklus 27	205	80,650	19,660	185	84,829	17,032
Zyklus 29	181	79,926	20,964	156	83,462	16,941
Zyklus 31	160	80,458	19,167	132	83,485	15,833
Zyklus 33	131	80,153	21,854	97	84,055	17,991
Zyklus 35	89	78,202	19,893	72	84,352	17,662
Behandlungsende	128	66,615	26,830	175	68,990	28,997
Follow-Up 1	63	71,429	22,542	86	78,837	20,483
Follow-Up 2	56	79,286	18,928	66	76,364	26,414
Follow-Up 3	39	76,923	22,418	51	73,595	28,408
Follow-Up 4	34	76,863	26,014	41	78,211	20,818
Follow-Up 5	12	75,000	20,523	11	69,697	31,604
Follow-Up 6	2	60,000	56,569	2	70,000	4,714
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* im Behandlungsarm bei 77,382 und im Kontrollarm bei 75,603. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 66,615 und im Kontrollarm bei 68,990. In der Abbildung 4-30 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* grafisch dargestellt.

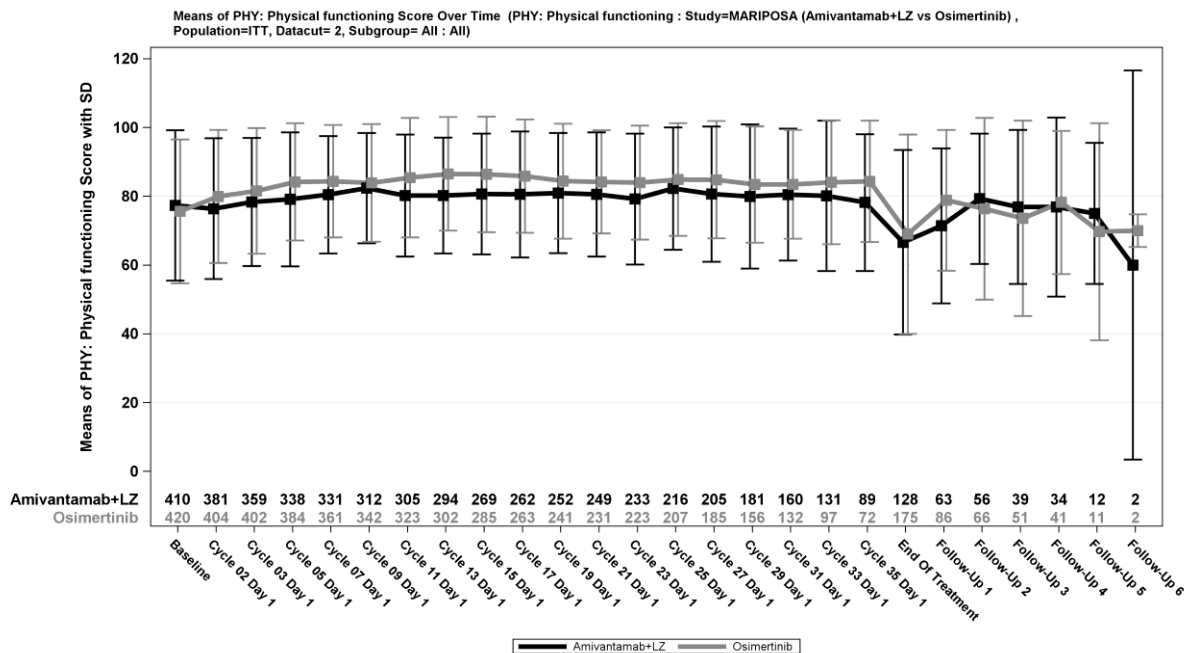


Abbildung 4-30: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	410	77,805	27,144	420	74,524	29,968
Zyklus 2	381	75,022	26,782	404	80,858	24,475
Zyklus 3	359	77,066	24,668	402	80,929	23,741
Zyklus 5	338	77,761	25,082	384	83,854	21,839
Zyklus 7	331	78,499	23,609	361	83,287	22,240
Zyklus 9	312	79,808	22,084	343	85,034	21,769
Zyklus 11	305	77,104	25,207	323	84,881	22,736
Zyklus 13	294	76,644	24,061	302	85,430	22,266
Zyklus 15	269	77,138	22,965	285	84,795	22,957
Zyklus 17	262	78,053	23,855	263	86,565	20,206
Zyklus 19	252	78,638	22,341	241	84,647	21,068
Zyklus 21	249	79,853	21,459	231	83,189	22,894
Zyklus 23	233	75,036	26,267	223	85,949	19,294
Zyklus 25	216	79,167	24,916	207	83,414	22,246
Zyklus 27	205	78,455	24,153	185	84,955	20,933
Zyklus 29	181	78,637	25,356	156	83,761	20,907
Zyklus 31	160	77,812	24,208	132	83,333	20,593
Zyklus 33	131	79,008	27,471	97	83,505	22,243
Zyklus 35	89	78,277	25,177	72	85,880	19,712
Behandlungsende	128	63,021	34,363	175	67,429	32,451
Follow-Up 1	63	69,577	26,864	86	78,876	26,250
Follow-Up 2	56	80,060	24,704	66	73,232	31,471
Follow-Up 3	39	75,214	27,538	51	75,163	34,701
Follow-Up 4	34	75,490	31,579	41	76,423	27,883
Follow-Up 5	12	68,056	31,349	11	59,091	31,941
Follow-Up 6	2	75,000	35,355	2	50,000	23,570
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* im Behandlungsarm bei 77,805 und im Kontrollarm bei 74,524. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 63,021 und im Kontrollarm bei 67,429. In der Abbildung 4-31 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* grafisch dargestellt.

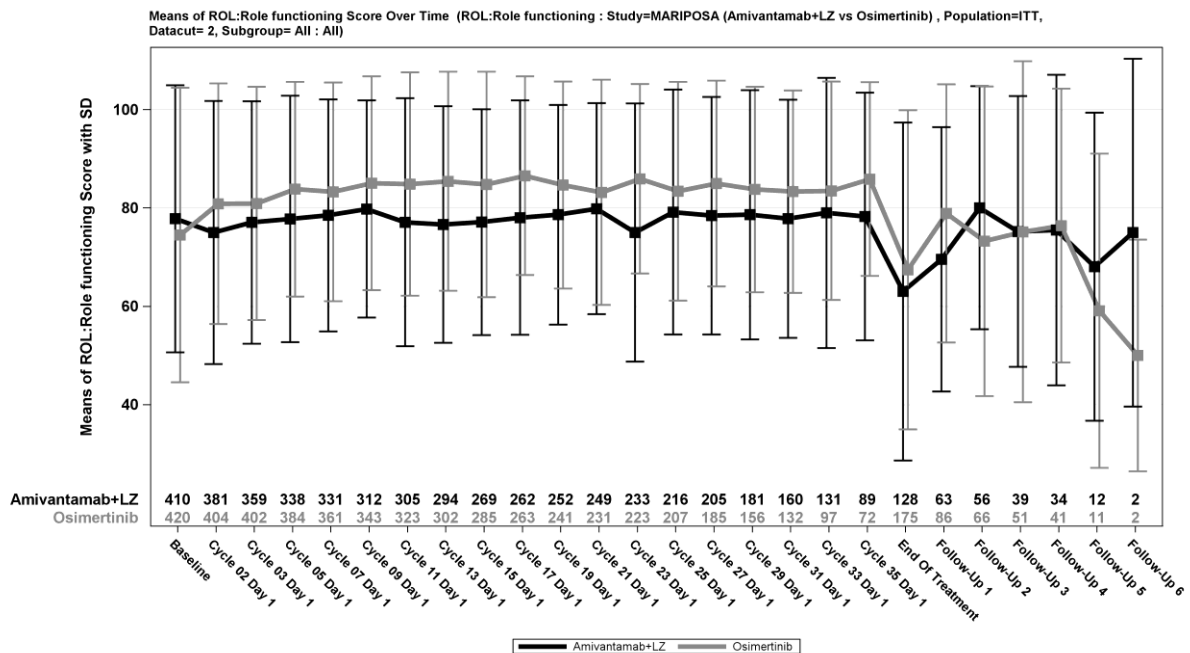


Abbildung 4-31: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Tabelle 4-62: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab			Osimertinib		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	411	79,440	23,850	420	78,730	24,043
Zyklus 2	381	78,740	22,783	404	83,993	21,286
Zyklus 3	359	80,037	23,321	402	83,665	21,315
Zyklus 5	338	81,460	22,819	384	85,330	20,834
Zyklus 7	331	82,024	22,057	361	84,995	21,416
Zyklus 9	312	83,494	20,770	343	86,006	19,953
Zyklus 11	305	81,858	22,834	323	86,945	20,154
Zyklus 13	294	82,880	21,767	302	86,589	21,035
Zyklus 15	269	80,545	22,200	285	85,731	19,658
Zyklus 17	262	82,379	21,296	263	86,565	20,363
Zyklus 19	251	82,869	21,313	241	86,515	19,401
Zyklus 21	249	82,262	21,350	231	86,508	21,014
Zyklus 23	233	79,971	24,699	223	86,323	20,222
Zyklus 25	216	82,407	22,080	207	85,507	19,620
Zyklus 27	205	81,789	23,721	185	87,477	18,737
Zyklus 29	181	81,308	22,816	156	86,538	17,972
Zyklus 31	160	81,875	22,693	132	88,005	16,896
Zyklus 33	131	82,188	22,091	97	84,880	20,139
Zyklus 35	89	81,273	23,680	72	87,037	18,602
Behandlungsende	128	69,271	31,887	175	71,429	29,353
Follow-Up 1	63	77,249	24,920	86	78,682	23,660
Follow-Up 2	56	79,762	21,013	66	78,030	24,313
Follow-Up 3	39	85,470	21,005	51	75,163	30,979
Follow-Up 4	34	76,961	29,017	41	76,016	25,833
Follow-Up 5	12	73,611	27,023	11	60,606	38,205
Follow-Up 6	2	66,667	47,140	2	66,667	0,000
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (83)						

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* im Behandlungsarm bei 79,440 und im Kontrollarm bei 78,730. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 69,271 und im Kontrollarm bei 71,429. In der Abbildung 4-32 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* grafisch dargestellt.

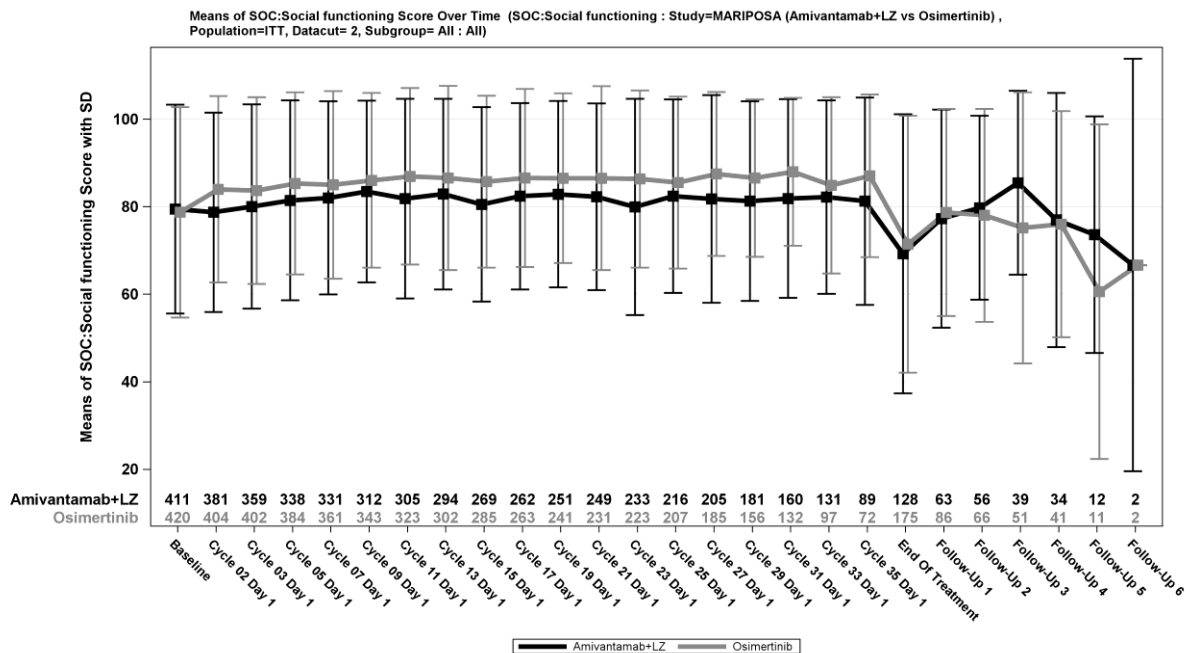


Abbildung 4-32: Verlaufsgraphik für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

4.3.1.3.1.7.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen

Tabelle 4-63: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen - bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10					
Allgemeiner Gesundheitszustand					
MARIPOSA	64/429 (14,9%)	80/429 (18,6%)	0,77 [0,54; 1,10] p=0,1454	0,80 [0,59; 1,08] p=0,1467	-3,70% [-8,70%; 1,30%] p=0,1452
Emotionale Funktion					
MARIPOSA	36/429 (8,4%)	52/429 (12,1%)	0,66 [0,42; 1,04] p=0,0705	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0725	-3,70% [-7,80%; 0,30%] p=0,0698
Kognitive Funktion					
MARIPOSA	88/429 (20,5%)	94/429 (21,9%)	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6195	0,94 [0,72; 1,21] p=0,6188	-1,40% [-6,80%; 4,10%] p=0,6187
Soziale Funktion					
MARIPOSA	80/429 (18,6%)	77/429 (17,9%)	1,05 [0,74; 1,48] p=0,7978	1,04 [0,78; 1,38] p=0,7984	0,70% [-4,50%; 5,90%] p=0,7985
Physische Funktion					
MARIPOSA	95/429 (22,1%)	72/429 (16,8%)	1,41 [1,00; 1,99] p=0,0479	1,32 [1,00; 1,73] p=0,0492	5,30% [0,10%; 10,60%] p=0,0475

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

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Rollenfunktion					
MARIPOSA	119/429 (27,7%)	74/429 (17,2%)	1,85 [1,33; 2,58] p=0,0002	1,61 [1,25; 2,08] p=0,0003	10,50% [5,00%; 16,00%] p=0,0002
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (14,9%) und im Kontrollarm 80 Ereignisse (18,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (8,4%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (12,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 88 Ereignisse (20,5%) und im Kontrollarm 94 Ereignisse (21,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 80 Ereignisse (18,6%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (17,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 95 Ereignisse (22,1%) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (16,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (1,41 [1,00; 1,99]; $p=0,0479$), das Relative Risiko (1,32 [1,00; 1,73]; $p=0,0492$) und die Risikodifferenz (5,30% [0,10%; 10,60%]; $p=0,0475$) signifikante Unterschiede.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 119 Ereignisse (27,7%) und im Kontrollarm 74 Ereignisse (17,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (1,85 [1,33; 2,58]; $p=0,0002$), das Relative Risiko (1,61 [1,25; 2,08]; $p=0,0003$) und die Risikodifferenz (10,50% [5,00%; 16,00%]; $p=0,0002$) signifikante Unterschiede.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Verträglichkeit – UETabelle 4-64: Operationalisierung von *unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Es werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) in die Analyse einbezogen. Die Codierung der UE wird gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v25.0) vorgenommen (64). Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt: • Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE $\geq$ Grad 3) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT). Die auftretenden SOC und PT werden, wenn erforderlich, entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt. Es werden darüber hinaus unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Als UE von besonderem Interesse werden in der Studie MARIPOSA die folgenden präspezifizierten unerwünschten Ereignisse bezeichnet: • Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung • Infusionsbedingte Reaktionen (nur im Interventionsarm gemessen) • Hautausschlag • Venöse thromboembolische Ereignisse Die in diesem Nutzendossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen: • Jegliche unerwünschten Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere unerwünschte Ereignisse (z.B. CTCAE $\geq$ Grad 3) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) werden unabhängig von der Ereignisrate dargestellt (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, schwer, schwerwiegend) Die Gesamtrate der Abbrüche wegen UE wird vollständig dargestellt. Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt. Zu den Endpunkten der Verträglichkeit liegen hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 4-4). Für die Auswertungen zur Verträglichkeit werden daher das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Die Auswertung erfolgt für die Safety-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SMQs: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: Unerwünschte Ereignisse	

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MARIPOSA	Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	Schwere UE $\geq$ CTCAE Grad 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE von besonderem Interesse: Pneumonie/Interstitielle Lungenerkrankung	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE von besonderem Interesse: Hautausschlag	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); UE: unerwünschte Ereignisse							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE bzw. IWCLL 2008 Kriterien, die anschließend gemäß MedDRA Version 25.0 kodiert werden. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety Population beträgt acht Patienten im Arm mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab (1,9%), einem Patienten im Osimertinib-Arm (0,2%) und drei Patienten im Lazertinib-Arm (1,4%). Diese Abweichungen liegen unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse unterschiedlich. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann, eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie MARIPOSA für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit.

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

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

4.3.1.3.1.8.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – RCTTabelle 4-66: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
MARIPOSA	421/421 (100,0%)	425/428 (99,3%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,01] p=0,0833	0,70% [-0,10%; 1,50%] p=0,0813
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
MARIPOSA	222/421 (52,7%)	168/428 (39,3%)	1,76 [1,34; 2,33] p<0,0001	1,35 [1,16; 1,56] p<0,0001	13,60% [7,00%; 20,10%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)					
MARIPOSA	329/421 (78,1%)	210/428 (49,1%)	3,82 [2,82; 5,17] p<0,0001	1,60 [1,43; 1,78] p<0,0001	29,20% [23,10%; 35,30%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen					
MARIPOSA	172/421 (40,9%)	67/428 (15,7%)	3,75 [2,70; 5,20] p<0,0001	2,61 [2,04; 3,35] p<0,0001	25,20% [19,40%; 31,00%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen					
MARIPOSA	72/421 (17,1%)	67/428 (15,7%)	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5645	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5639	1,50% [-3,50%; 6,40%] p=0,5634

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

Studie	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 421 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 425 Ereignisse (99,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 222 Ereignisse (52,7%) und im Kontrollarm 168 Ereignisse (39,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (1,76 [1,34; 2,33]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (1,35 [1,16; 1,56]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (13,60% [7,00%; 20,10%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 329 Ereignisse (78,1%) und im Kontrollarm 210 Ereignisse (49,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (3,82 [2,82; 5,17]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (1,60 [1,43; 1,78]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (29,20% [23,10%; 35,30%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 172 Ereignisse (40,9%) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (15,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (3,75 [2,70; 5,20]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (2,61 [2,04; 3,35]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (25,20% [19,40%; 31,00%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (17,1%) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (15,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Tabelle 4-67: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Hautausschlag					
MARIPOSA	373/421 (88,6%)	212/428 (49,5%)	7,98 [5,58; 11,40] p<0,0001	1,79 [1,61; 1,98] p<0,0001	39,00% [33,40%; 44,60%] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag					
MARIPOSA	15/421 (3,6%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,60% [1,80%; 5,30%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Hautausschlag					
MARIPOSA	119/421 (28,3%)	4/428 (0,9%)	42,85 [15,48; 118,61] p<0,0001	30,57 [11,35; 82,40] p<0,0001	27,40% [23,00%; 31,80%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschten Ereignisse: Hautausschlag* im Behandlungsarm 373 Ereignisse (88,6%) und im Kontrollarm 212 Ereignisse (49,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (7,98 [5,58; 11,40]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (1,79 [1,61; 1,98]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (39,00% [33,40%; 44,60%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (3,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (3,60% [1,80%; 5,30%]; $p < 0,0001$).

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): Hautausschlag* im Behandlungsarm 119 Ereignisse (28,3%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (0,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (42,85 [15,48; 118,61]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (30,57 [11,35; 82,40]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (27,40% [23,00%; 31,80%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen* (nur im Interventionsarm gemessen) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen					
MARIPOSA	274/421 (65,1%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	65,10% [60,60%; 69,70%] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen					
MARIPOSA	9/421 (2,1%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10% [0,80%; 3,50%] p=0,0025
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Infusionsbedingte Reaktionen					
MARIPOSA	27/421 (6,4%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,40% [4,10%; 8,80%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA- Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschten Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen* im Behandlungsarm 274 Ereignisse (65,1%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (65,10% [60,60%; 69,70%]; $p < 0,0001$).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (2,1%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,10% [0,80%; 3,50%]; $p = 0,0025$).

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): Infusionsbedingte Reaktionen* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (6,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (6,40% [4,10%; 8,80%]; $p < 0,0001$).

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung

Tabelle 4-69: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung					
MARIPOSA	13/421 (3,1%)	13/428 (3,0%)	1,03 [0,47; 2,25] p=0,9447	1,03 [0,48; 2,20] p=0,9447	0,10% [-2,20%; 2,40%] p=0,9445
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung					
MARIPOSA	13/421 (3,1%)	13/428 (3,0%)	1,03 [0,47; 2,25] p=0,9447	1,03 [0,48; 2,20] p=0,9447	0,10% [-2,20%; 2,40%] p=0,9445
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Interstitielle Lungenerkrankung					
MARIPOSA	6/421 (1,4%)	6/428 (1,4%)	1,04 [0,33; 3,27] p=0,9490	1,04 [0,33; 3,23] p=0,9492	0,10% [-1,50%; 1,60%] p=0,9489
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschten Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (3,1%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (3,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (3,1%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (3,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): Interstitielle Lungenerkrankung* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse

Tabelle 4-70: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Venöse thromboembolische Ereignisse					
MARIPOSA	163/421 (38,7%)	45/428 (10,5%)	5,66 [3,89; 8,23] p<0,0001	3,70 [2,74; 4,99] p<0,0001	28,30% [22,80%; 33,70%] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Venöse thromboembolische Ereignisse					
MARIPOSA	47/421 (11,2%)	16/428 (3,7%)	3,28 [1,82; 5,90] p<0,0001	3,00 [1,73; 5,20] p<0,0001	7,40% [3,90%; 10,90%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Venöse thromboembolische Ereignisse					
MARIPOSA	51/421 (12,1%)	17/428 (4,0%)	3,38 [1,91; 5,99] p<0,0001	3,06 [1,80; 5,21] p<0,0001	8,20% [4,50%; 11,80%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschten Ereignisse: Venöse thromboembolische Ereignisse* im Behandlungsarm 163 Ereignisse (38,7%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (10,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (5,66 [3,89; 8,23]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (3,70 [2,74; 4,99]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (28,30% [22,80%; 33,70%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Venöse thromboembolische Ereignisse* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (11,2%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (3,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (3,28 [1,82; 5,90]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (3,00 [1,73; 5,20]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (7,40% [3,90%; 10,90%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): Venöse thromboembolische Ereignisse* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (12,1%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (4,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (3,38 [1,91; 5,99]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (3,06 [1,80; 5,21]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (8,20% [4,50%; 11,80%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede.

4.3.1.3.1.8.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT**Jegliche unerwünschten Ereignisse**

Tabelle 4-71: Detaildarstellung *jeglicher unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	385/421 (91,4%)	278/428 (65,0%)	5,82 [3,91; 8,66] p<0,0001	1,41 [1,30; 1,52] p<0,0001	26,50% [21,20%; 31,70%] p<0,0001
Ausschlag	265/421 (62,9%)	134/428 (31,3%)	3,71 [2,79; 4,94] p<0,0001	2,01 [1,71; 2,35] p<0,0001	31,60% [25,20%; 38,00%] p<0,0001
Dermatitis akneiform	127/421 (30,2%)	55/428 (12,9%)	2,96 [2,08; 4,21] p<0,0001	2,34 [1,76; 3,11] p<0,0001	17,30% [11,90%; 22,70%] p<0,0001
Pruritus	103/421 (24,5%)	74/428 (17,3%)	1,54 [1,10; 2,14] p=0,0106	1,41 [1,08; 1,84] p=0,0116	7,10% [1,60%; 12,60%] p=0,0108
Trockene Haut	71/421 (16,9%)	65/428 (15,2%)	1,13 [0,78; 1,64] p=0,5125	1,11 [0,81; 1,51] p=0,5123	1,60% [-3,30%; 6,60%] p=0,5118
Hautfissuren	41/421 (9,7%)	23/428 (5,4%)	1,95 [1,14; 3,33] p=0,0136	1,83 [1,12; 2,97] p=0,0152	4,40% [0,90%; 7,90%] p=0,0134
Hautulkus	29/421 (6,9%)	2/428 (0,5%)	16,05 [3,77; 68,23] p<0,0001	14,64 [3,55; 60,39] p=0,0002	6,40% [3,90%; 8,90%] p<0,0001
Ausschlag makulo-papulös	27/421 (6,4%)	9/428 (2,1%)	3,23 [1,50; 6,99] p=0,0016	3,06 [1,47; 6,40] p=0,0029	4,30% [1,60%; 7,00%] p=0,0016

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	26/421 (6,2%)	15/428 (3,5%)	1,81 [0,94; 3,48] p=0,0725	1,75 [0,94; 3,25] p=0,0764	2,60% [-0,20%; 5,50%] p=0,0718
Hautläsion	21/421 (5,0%)	5/428 (1,2%)	4,57 [1,70; 12,30] p=0,0011	4,26 [1,64; 11,07] p=0,0030	3,80% [1,50%; 6,10%] p=0,0011
Akne	19/421 (4,5%)	7/428 (1,6%)	2,81 [1,17; 6,75] p=0,0159	2,74 [1,16; 6,47] p=0,0213	2,90% [0,50%; 5,20%] p=0,0159
Erythem	18/421 (4,3%)	4/428 (0,9%)	4,92 [1,63; 14,89] p=0,0021	4,58 [1,56; 13,47] p=0,0056	3,30% [1,20%; 5,40%] p=0,0021
Nagelerkrankung	18/421 (4,3%)	13/428 (3,0%)	1,42 [0,69; 2,96] p=0,3443	1,40 [0,69; 2,83] p=0,3463	1,20% [-1,30%; 3,70%] p=0,3429
Alopezie	17/421 (4,0%)	20/428 (4,7%)	0,87 [0,45; 1,69] p=0,6780	0,87 [0,46; 1,65] p=0,6786	-0,60% [-3,30%; 2,20%] p=0,6774
Ausschlag mit Juckreiz	12/421 (2,9%)	4/428 (0,9%)	3,12 [1,00; 9,75] p=0,0390	3,05 [1,00; 9,32] p=0,0502	1,90% [0,10%; 3,80%] p=0,0396
Dermatitis	12/421 (2,9%)	11/428 (2,6%)	1,11 [0,48; 2,56] p=0,7987	1,11 [0,50; 2,48] p=0,7984	0,30% [-1,90%; 2,50%] p=0,7984
Hypertrichose	12/421 (2,9%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [1,30%; 4,50%] p=0,0004
Hirsutismus	11/421 (2,6%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,60% [1,10%; 4,10%] p=0,0008
Onycholyse	10/421 (2,4%)	9/428 (2,1%)	1,16 [0,46; 2,94] p=0,7570	1,15 [0,48; 2,75] p=0,7567	0,30% [-1,60%; 2,30%] p=0,7566

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	366/421 (86,9%)	291/428 (68,0%)	3,13 [2,21; 4,44] p<0,0001	1,28 [1,19; 1,38] p<0,0001	18,90% [13,40%; 24,40%] p<0,0001
Paronychie	291/421 (69,1%)	127/428 (29,7%)	5,37 [4,00; 7,22] p<0,0001	2,33 [1,99; 2,73] p<0,0001	39,40% [33,20%; 45,60%] p<0,0001
COVID-19	117/421 (27,8%)	110/428 (25,7%)	1,11 [0,82; 1,50] p=0,5074	1,08 [0,86; 1,35] p=0,5101	2,00% [-4,00%; 8,00%] p=0,5100
Konjunktivitis	49/421 (11,6%)	9/428 (2,1%)	6,07 [2,95; 12,51] p<0,0001	5,47 [2,73; 10,97] p<0,0001	9,50% [6,10%; 12,80%] p<0,0001
Pneumonie	47/421 (11,2%)	43/428 (10,0%)	1,12 [0,72; 1,74] p=0,6108	1,11 [0,75; 1,63] p=0,6097	1,10% [-3,00%; 5,20%] p=0,6098
Infektion der oberen Atemwege	46/421 (10,9%)	51/428 (11,9%)	0,90 [0,59; 1,38] p=0,6417	0,92 [0,63; 1,33] p=0,6416	-1,00% [-5,30%; 3,30%] p=0,6414
Harnwegsinfektion	36/421 (8,6%)	22/428 (5,1%)	1,74 [1,00; 3,01] p=0,0473	1,68 [1,00; 2,81] p=0,0505	3,40% [0,00%; 6,80%] p=0,0468
Follikulitis	28/421 (6,7%)	7/428 (1,6%)	4,25 [1,84; 9,83] p=0,0003	4,05 [1,79; 9,18] p=0,0008	5,00% [2,30%; 7,70%] p=0,0002
Zellulitis	23/421 (5,5%)	6/428 (1,4%)	4,08 [1,63; 10,19] p=0,0012	3,86 [1,60; 9,30] p=0,0027	4,00% [1,60%; 6,50%] p=0,0011
Nasopharyngitis	21/421 (5,0%)	15/428 (3,5%)	1,44 [0,73; 2,83] p=0,2901	1,42 [0,74; 2,71] p=0,2923	1,50% [-1,20%; 4,20%] p=0,2901
Ausschlag pustulös	17/421 (4,0%)	4/428 (0,9%)	4,49 [1,50; 13,49] p=0,0036	4,34 [1,47; 12,82] p=0,0078	3,10% [1,00%; 5,20%] p=0,0035

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Herpes zoster	17/421 (4,0%)	10/428 (2,3%)	1,77 [0,80; 3,91] p=0,1551	1,74 [0,80; 3,75] p=0,1603	1,70% [-0,60%; 4,10%] p=0,1549
Zystitis	10/421 (2,4%)	11/428 (2,6%)	0,94 [0,40; 2,25] p=0,8934	0,94 [0,41; 2,20] p=0,8937	-0,10% [-2,20%; 1,90%] p=0,8935
Grippe	10/421 (2,4%)	6/428 (1,4%)	1,74 [0,63; 4,83] p=0,2787	1,72 [0,64; 4,66] p=0,2849	1,00% [-0,80%; 2,80%] p=0,2814
Sinusitis	7/421 (1,7%)	11/428 (2,6%)	0,63 [0,24; 1,65] p=0,3467	0,64 [0,25; 1,64] p=0,3502	-0,90% [-2,90%; 1,00%] p=0,3441
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	331/421 (78,6%)	309/428 (72,2%)	1,42 [1,04; 1,95] p=0,0290	1,09 [1,01; 1,18] p=0,0293	6,40% [0,70%; 12,20%] p=0,0283
Diarrhö	131/421 (31,1%)	195/428 (45,6%)	0,54 [0,41; 0,71] p<0,0001	0,68 [0,57; 0,81] p<0,0001	-14,40% [-20,90%; -8,00%] p<0,0001
Obstipation	128/421 (30,4%)	66/428 (15,4%)	2,41 [1,72; 3,37] p<0,0001	1,97 [1,51; 2,57] p<0,0001	15,00% [9,40%; 20,60%] p<0,0001
Stomatitis	125/421 (29,7%)	92/428 (21,5%)	1,55 [1,13; 2,13] p=0,0062	1,37 [1,09; 1,73] p=0,0067	8,10% [2,30%; 13,80%] p=0,0061
Übelkeit	98/421 (23,3%)	64/428 (15,0%)	1,74 [1,23; 2,47] p=0,0019	1,56 [1,18; 2,07] p=0,0021	8,40% [3,10%; 13,60%] p=0,0018
Erbrechen	54/421 (12,8%)	27/428 (6,3%)	2,20 [1,35; 3,58] p=0,0012	2,03 [1,31; 3,14] p=0,0016	6,50% [2,60%; 10,40%] p=0,0011
Hämorrhoiden	42/421 (10,0%)	10/428 (2,3%)	4,66 [2,30; 9,46] p<0,0001	4,29 [2,17; 8,46] p<0,0001	7,60% [4,40%; 10,80%] p<0,0001

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Dyspepsie	33/421 (7,8%)	22/428 (5,1%)	1,56 [0,90; 2,71] p=0,1129	1,52 [0,90; 2,57] p=0,1171	2,70% [-0,60%; 6,00%] p=0,1141
Schmerzen Oberbauch	31/421 (7,4%)	20/428 (4,7%)	1,65 [0,92; 2,97] p=0,0904	1,59 [0,92; 2,75] p=0,0937	2,70% [-0,40%; 5,90%] p=0,0896
Zahnfleischbluten	20/421 (4,8%)	2/428 (0,5%)	10,64 [2,46; 46,02] p<0,0001	10,11 [2,37; 43,18] p=0,0018	4,30% [2,10%; 6,40%] p<0,0001
Mundulzeration	20/421 (4,8%)	15/428 (3,5%)	1,37 [0,68; 2,73] p=0,3757	1,34 [0,70; 2,55] p=0,3768	1,20% [-1,40%; 3,80%] p=0,3756
Abdominalschmerz	19/421 (4,5%)	20/428 (4,7%)	0,97 [0,51; 1,85] p=0,9249	0,97 [0,52; 1,80] p=0,9249	-0,10% [-2,90%; 2,70%] p=0,9247
Analfissur	18/421 (4,3%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [2,40%; 6,20%] p<0,0001
Gastroösophageale Refluxerkrankung	17/421 (4,0%)	18/428 (4,2%)	0,96 [0,49; 1,89] p=0,9084	0,96 [0,50; 1,84] p=0,9082	-0,20% [-2,80%; 2,50%] p=0,9084
Gastritis	14/421 (3,3%)	11/428 (2,6%)	1,29 [0,58; 2,88] p=0,5331	1,28 [0,59; 2,77] p=0,5333	0,70% [-1,60%; 3,00%] p=0,5334
Mundtrockenheit	10/421 (2,4%)	10/428 (2,3%)	1,02 [0,42; 2,49] p=0,9669	1,02 [0,43; 2,42] p=0,9669	0,00% [-2,00%; 2,10%] p=0,9669
Zahnschmerzen	7/421 (1,7%)	10/428 (2,3%)	0,70 [0,27; 1,87] p=0,4778	0,71 [0,27; 1,84] p=0,4801	-0,70% [-2,60%; 1,20%] p=0,4769
Bauch aufgetrieben	5/421 (1,2%)	11/428 (2,6%)	0,45 [0,15; 1,30] p=0,1319	0,46 [0,16; 1,30] p=0,1418	-1,40% [-3,20%; 0,40%] p=0,1299

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	320/421 (76,0%)	206/428 (48,1%)	3,49 [2,60; 4,70] p<0,0001	1,58 [1,41; 1,77] p<0,0001	27,90% [21,70%; 34,10%] p<0,0001
Ödem peripher	157/421 (37,3%)	28/428 (6,5%)	8,69 [5,63; 13,43] p<0,0001	5,72 [3,92; 8,36] p<0,0001	30,80% [25,60%; 36,00%] p<0,0001
Asthenie	81/421 (19,2%)	51/428 (11,9%)	1,83 [1,24; 2,71] p=0,0021	1,63 [1,19; 2,24] p=0,0025	7,50% [2,70%; 12,20%] p=0,0020
Ermüdung	75/421 (17,8%)	45/428 (10,5%)	1,86 [1,25; 2,78] p=0,0021	1,70 [1,21; 2,39] p=0,0025	7,30% [2,70%; 12,00%] p=0,0020
Fieber	55/421 (13,1%)	46/428 (10,7%)	1,25 [0,82; 1,90] p=0,3043	1,21 [0,84; 1,74] p=0,3039	2,30% [-2,00%; 6,60%] p=0,3032
Schleimhautentzündung	45/421 (10,7%)	14/428 (3,3%)	3,61 [1,94; 6,72] p<0,0001	3,30 [1,84; 5,90] p<0,0001	7,50% [4,10%; 10,90%] p<0,0001
Periphere Schwellung	29/421 (6,9%)	5/428 (1,2%)	6,13 [2,35; 15,99] p<0,0001	5,86 [2,29; 15,03] p=0,0002	5,70% [3,10%; 8,30%] p<0,0001
Unwohlsein	22/421 (5,2%)	16/428 (3,7%)	1,41 [0,72; 2,74] p=0,3157	1,38 [0,74; 2,56] p=0,3168	1,40% [-1,30%; 4,20%] p=0,3141
Brustkorbschmerz	21/421 (5,0%)	21/428 (4,9%)	1,02 [0,55; 1,91] p=0,9481	1,02 [0,57; 1,82] p=0,9480	0,10% [-2,80%; 3,00%] p=0,9481
Ödem	21/421 (5,0%)	2/428 (0,5%)	11,23 [2,63; 48,03] p<0,0001	10,88 [2,52; 46,99] p=0,0014	4,50% [2,30%; 6,70%] p<0,0001
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	17/421 (4,0%)	24/428 (5,6%)	0,71 [0,38; 1,35] p=0,2947	0,72 [0,40; 1,33] p=0,2966	-1,50% [-4,40%; 1,30%] p=0,2947

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Brustkorbbeschwerden	12/421 (2,9%)	5/428 (1,2%)	2,43 [0,85; 6,93] p=0,0847	2,40 [0,86; 6,73] p=0,0958	1,70% [-0,20%; 3,60%] p=0,0859
Gesichtsödem	11/421 (2,6%)	4/428 (0,9%)	2,86 [0,90; 9,10] p=0,0649	2,81 [0,89; 8,84] p=0,0771	1,70% [-0,10%; 3,40%] p=0,0638
Schmerz	5/421 (1,2%)	12/428 (2,8%)	0,41 [0,14; 1,20] p=0,0946	0,42 [0,15; 1,20] p=0,1057	-1,60% [-3,50%; 0,30%] p=0,0919
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	313/421 (74,3%)	195/428 (45,6%)	3,54 [2,64; 4,75] p<0,0001	1,63 [1,45; 1,83] p<0,0001	28,70% [22,40%; 34,90%] p<0,0001
Hypoalbuminämie	216/421 (51,3%)	27/428 (6,3%)	16,45 [10,57; 25,62] p<0,0001	8,09 [5,56; 11,76] p<0,0001	44,90% [39,60%; 50,20%] p<0,0001
Appetit vermindert	111/421 (26,4%)	81/428 (18,9%)	1,54 [1,11; 2,13] p=0,0096	1,39 [1,08; 1,79] p=0,0102	7,40% [1,80%; 13,00%] p=0,0094
Hypokalzämie	97/421 (23,0%)	38/428 (8,9%)	3,08 [2,05; 4,61] p<0,0001	2,60 [1,83; 3,69] p<0,0001	14,20% [9,30%; 19,00%] p<0,0001
Hypokaliämie	62/421 (14,7%)	35/428 (8,2%)	1,97 [1,26; 3,08] p=0,0025	1,79 [1,22; 2,63] p=0,0030	6,50% [2,30%; 10,70%] p=0,0024
Hyponatriämie	42/421 (10,0%)	46/428 (10,7%)	0,92 [0,59; 1,43] p=0,7190	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7201	-0,80% [-4,90%; 3,40%] p=0,7197
Hyperglykämie	29/421 (6,9%)	21/428 (4,9%)	1,43 [0,80; 2,54] p=0,2289	1,40 [0,81; 2,41] p=0,2316	1,90% [-1,20%; 5,10%] p=0,2288
Hypomagnesiämie	23/421 (5,5%)	9/428 (2,1%)	2,76 [1,25; 6,09] p=0,0092	2,63 [1,23; 5,64] p=0,0126	3,40% [0,80%; 5,90%] p=0,0090

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypoproteinämie	22/421 (5,2%)	5/428 (1,2%)	4,82 [1,79; 13,02] p=0,0007	4,45 [1,71; 11,57] p=0,0022	4,00% [1,70%; 6,40%] p=0,0007
Hyperkaliämie	16/421 (3,8%)	10/428 (2,3%)	1,68 [0,75; 3,77] p=0,1991	1,65 [0,76; 3,58] p=0,2048	1,50% [-0,80%; 3,80%] p=0,2008
Hyperamylasämie	12/421 (2,9%)	3/428 (0,7%)	4,08 [1,16; 14,29] p=0,0173	4,00 [1,14; 13,97] p=0,0300	2,10% [0,40%; 3,90%] p=0,0187
Hypertriglyzeridämie	8/421 (1,9%)	14/428 (3,3%)	0,57 [0,24; 1,38] p=0,2107	0,58 [0,25; 1,37] p=0,2155	-1,40% [-3,50%; 0,80%] p=0,2077
Hyperurikämie	6/421 (1,4%)	18/428 (4,2%)	0,33 [0,13; 0,83] p=0,0129	0,34 [0,14; 0,83] p=0,0188	-2,80% [-5,00%; -0,60%] p=0,0130
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	305/421 (72,4%)	49/428 (11,4%)	20,38 [14,05; 29,56] p<0,0001	6,34 [4,84; 8,30] p<0,0001	61,10% [55,80%; 66,30%] p<0,0001
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	274/421 (65,1%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	65,10% [60,60%; 69,70%] p<0,0001
Sturz	17/421 (4,0%)	4/428 (0,9%)	4,52 [1,51; 13,54] p=0,0032	4,33 [1,48; 12,62] p=0,0073	3,10% [1,00%; 5,20%] p=0,0034
Untersuchungen					
Gesamte SOC	271/421 (64,4%)	209/428 (48,8%)	1,89 [1,43; 2,48] p<0,0001	1,32 [1,17; 1,49] p<0,0001	15,50% [8,90%; 22,10%] p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	166/421 (39,4%)	66/428 (15,4%)	3,59 [2,58; 4,99] p<0,0001	2,56 [1,99; 3,28] p<0,0001	24,00% [18,20%; 29,80%] p<0,0001

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Aspartataminotransferase erhöht	133/421 (31,6%)	65/428 (15,2%)	2,61 [1,86; 3,66] p<0,0001	2,08 [1,60; 2,70] p<0,0001	16,40% [10,80%; 21,90%] p<0,0001
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	68/421 (16,2%)	34/428 (7,9%)	2,25 [1,45; 3,49] p=0,0002	2,04 [1,38; 3,01] p=0,0003	8,20% [3,90%; 12,60%] p=0,0002
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	53/421 (12,6%)	26/428 (6,1%)	2,26 [1,38; 3,71] p=0,0009	2,09 [1,33; 3,27] p=0,0013	6,60% [2,70%; 10,50%] p=0,0009
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	51/421 (12,1%)	27/428 (6,3%)	2,06 [1,26; 3,35] p=0,0033	1,93 [1,23; 3,02] p=0,0040	5,80% [2,00%; 9,70%] p=0,0031
Gewicht erniedrigt	40/421 (9,5%)	50/428 (11,7%)	0,78 [0,50; 1,22] p=0,2769	0,81 [0,55; 1,19] p=0,2776	-2,30% [-6,40%; 1,80%] p=0,2759
Kreatinin im Blut erhöht	34/421 (8,1%)	57/428 (13,3%)	0,57 [0,36; 0,89] p=0,0132	0,60 [0,40; 0,91] p=0,0144	-5,30% [-9,40%; -1,10%] p=0,0127
Auswurffraktion verkleinert	20/421 (4,8%)	22/428 (5,1%)	0,93 [0,50; 1,73] p=0,8180	0,93 [0,52; 1,68] p=0,8179	-0,30% [-3,30%; 2,60%] p=0,8182
SARS-CoV-2 test positive	17/421 (4,0%)	12/428 (2,8%)	1,45 [0,68; 3,08] p=0,3329	1,43 [0,69; 2,95] p=0,3365	1,20% [-1,20%; 3,60%] p=0,3337
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	17/421 (4,0%)	23/428 (5,4%)	0,74 [0,39; 1,40] p=0,3507	0,75 [0,41; 1,38] p=0,3510	-1,40% [-4,20%; 1,50%] p=0,3483
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	16/421 (3,8%)	4/428 (0,9%)	4,24 [1,40; 12,82] p=0,0058	4,12 [1,38; 12,31] p=0,0114	2,90% [0,80%; 4,90%] p=0,0057
Gewicht erhöht	15/421 (3,6%)	16/428 (3,7%)	0,94 [0,46; 1,94] p=0,8709	0,94 [0,48; 1,87] p=0,8708	-0,20% [-2,70%; 2,30%] p=0,8708

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Elektrokardiogramm QT verlängert	14/421 (3,3%)	8/428 (1,9%)	1,79 [0,74; 4,32] p=0,1868	1,76 [0,75; 4,13] p=0,1923	1,40% [-0,70%; 3,60%] p=0,1875
Fibrin D Dimer erhöht	13/421 (3,1%)	6/428 (1,4%)	2,21 [0,83; 5,88] p=0,1021	2,16 [0,83; 5,58] p=0,1126	1,60% [-0,30%; 3,60%] p=0,1042
Lipase erhöht	11/421 (2,6%)	3/428 (0,7%)	3,80 [1,06; 13,65] p=0,0284	3,71 [1,04; 13,20] p=0,0428	1,90% [0,20%; 3,60%] p=0,0294
Blutharnstoff erhöht	9/421 (2,1%)	11/428 (2,6%)	0,82 [0,33; 2,00] p=0,6566	0,82 [0,35; 1,95] p=0,6564	-0,50% [-2,50%; 1,60%] p=0,6560
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	250/421 (59,4%)	232/428 (54,2%)	1,24 [0,94; 1,62] p=0,1257	1,10 [0,97; 1,23] p=0,1264	5,20% [-1,40%; 11,90%] p=0,1248
Lungenembolie	77/421 (18,3%)	25/428 (5,8%)	3,75 [2,32; 6,08] p<0,0001	3,16 [2,06; 4,85] p<0,0001	12,50% [8,20%; 16,80%] p<0,0001
Husten	74/421 (17,6%)	98/428 (22,9%)	0,72 [0,51; 1,01] p=0,0542	0,77 [0,58; 1,01] p=0,0562	-5,30% [-10,70%; 0,10%] p=0,0540
Dyspnoe	65/421 (15,4%)	74/428 (17,3%)	0,88 [0,60; 1,27] p=0,4803	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4800	-1,80% [-6,70%; 3,10%] p=0,4795
Epistaxis	38/421 (9,0%)	16/428 (3,7%)	2,54 [1,40; 4,63] p=0,0017	2,41 [1,36; 4,25] p=0,0025	5,30% [2,00%; 8,50%] p=0,0016
Pleuraerguss	26/421 (6,2%)	30/428 (7,0%)	0,87 [0,51; 1,51] p=0,6241	0,88 [0,53; 1,46] p=0,6248	-0,80% [-4,20%; 2,50%] p=0,6239
Husten mit Auswurf	26/421 (6,2%)	23/428 (5,4%)	1,15 [0,65; 2,04] p=0,6387	1,14 [0,66; 1,97] p=0,6398	0,80% [-2,40%; 3,90%] p=0,6392

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Rhinorrhoe	17/421 (4,0%)	14/428 (3,3%)	1,24 [0,61; 2,54] p=0,5475	1,24 [0,62; 2,47] p=0,5492	0,80% [-1,80%; 3,30%] p=0,5503
Hämoptoe	15/421 (3,6%)	14/428 (3,3%)	1,09 [0,52; 2,28] p=0,8282	1,08 [0,53; 2,21] p=0,8278	0,30% [-2,20%; 2,70%] p=0,8279
Schmerzen im Oropharynx	15/421 (3,6%)	13/428 (3,0%)	1,17 [0,55; 2,51] p=0,6809	1,17 [0,56; 2,41] p=0,6801	0,50% [-1,90%; 2,90%] p=0,6800
Dysphonie	13/421 (3,1%)	5/428 (1,2%)	2,73 [0,96; 7,76] p=0,0511	2,64 [0,96; 7,29] p=0,0607	1,90% [0,00%; 3,90%] p=0,0512
Allergische Rhinitis	5/421 (1,2%)	10/428 (2,3%)	0,50 [0,17; 1,50] p=0,2102	0,51 [0,18; 1,49] p=0,2181	-1,10% [-2,90%; 0,60%] p=0,2066
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	245/421 (58,2%)	201/428 (47,0%)	1,58 [1,21; 2,08] p=0,0009	1,24 [1,09; 1,41] p=0,0010	11,30% [4,70%; 18,00%] p=0,0009
Muskelspasmen	78/421 (18,5%)	36/428 (8,4%)	2,50 [1,64; 3,81] p<0,0001	2,21 [1,52; 3,19] p<0,0001	10,10% [5,60%; 14,70%] p<0,0001
Schmerz in einer Extremität	69/421 (16,4%)	28/428 (6,5%)	2,82 [1,78; 4,48] p<0,0001	2,52 [1,66; 3,81] p<0,0001	9,90% [5,70%; 14,20%] p<0,0001
Rückenschmerzen	62/421 (14,7%)	54/428 (12,6%)	1,20 [0,81; 1,77] p=0,3728	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3730	2,10% [-2,50%; 6,70%] p=0,3728
Myalgie	58/421 (13,8%)	23/428 (5,4%)	2,79 [1,69; 4,62] p<0,0001	2,56 [1,61; 4,08] p<0,0001	8,40% [4,50%; 12,30%] p<0,0001
Arthralgie	47/421 (11,2%)	67/428 (15,7%)	0,68 [0,45; 1,01] p=0,0574	0,72 [0,51; 1,01] p=0,0590	-4,40% [-9,00%; 0,10%] p=0,0564

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Muskuläre Schwäche	18/421 (4,3%)	7/428 (1,6%)	2,66 [1,10; 6,41] p=0,0234	2,60 [1,10; 6,13] p=0,0295	2,60% [0,40%; 4,90%] p=0,0237
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	13/421 (3,1%)	13/428 (3,0%)	1,03 [0,47; 2,24] p=0,9492	1,02 [0,48; 2,18] p=0,9491	0,10% [-2,20%; 2,40%] p=0,9492
Nackenschmerzen	11/421 (2,6%)	19/428 (4,4%)	0,58 [0,27; 1,23] p=0,1500	0,59 [0,29; 1,22] p=0,1550	-1,80% [-4,30%; 0,70%] p=0,1491
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10/421 (2,4%)	10/428 (2,3%)	1,02 [0,42; 2,46] p=0,9729	1,01 [0,43; 2,41] p=0,9728	0,00% [-2,00%; 2,10%] p=0,9728
Knochenschmerzen	9/421 (2,1%)	14/428 (3,3%)	0,65 [0,28; 1,50] p=0,3055	0,65 [0,29; 1,49] p=0,3095	-1,10% [-3,30%; 1,00%] p=0,3067
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	239/421 (56,8%)	166/428 (38,8%)	2,07 [1,57; 2,72] p<0,0001	1,46 [1,26; 1,69] p<0,0001	18,00% [11,40%; 24,60%] p<0,0001
Kopfschmerz	61/421 (14,5%)	64/428 (15,0%)	0,96 [0,66; 1,41] p=0,8460	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8455	-0,50% [-5,20%; 4,30%] p=0,8455
Parästhesie	60/421 (14,3%)	26/428 (6,1%)	2,59 [1,60; 4,20] p<0,0001	2,36 [1,52; 3,66] p=0,0001	8,20% [4,20%; 12,20%] p<0,0001
Schwindelgefühl	58/421 (13,8%)	35/428 (8,2%)	1,80 [1,15; 2,80] p=0,0089	1,69 [1,13; 2,52] p=0,0101	5,60% [1,40%; 9,80%] p=0,0087
Periphere Neuropathie	43/421 (10,2%)	4/428 (0,9%)	12,09 [4,29; 34,04] p<0,0001	10,92 [3,94; 30,21] p<0,0001	9,30% [6,20%; 12,30%] p<0,0001
Hypästhesie	28/421 (6,7%)	10/428 (2,3%)	3,06 [1,45; 6,46] p=0,0022	2,85 [1,41; 5,75] p=0,0036	4,30% [1,60%; 7,00%] p=0,0021

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Periphere sensorische Neuropathie	25/421 (5,9%)	11/428 (2,6%)	2,39 [1,16; 4,92] p=0,0152	2,31 [1,15; 4,64] p=0,0189	3,40% [0,60%; 6,10%] p=0,0152
Geschmacksstörung	13/421 (3,1%)	19/428 (4,4%)	0,68 [0,33; 1,39] p=0,2837	0,69 [0,34; 1,37] p=0,2871	-1,40% [-4,00%; 1,20%] p=0,2837
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	172/421 (40,9%)	197/428 (46,0%)	0,81 [0,62; 1,06] p=0,1320	0,89 [0,76; 1,04] p=0,1320	-5,10% [-11,80%; 1,50%] p=0,1306
Anämie	106/421 (25,2%)	108/428 (25,2%)	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9884	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9884	0,00% [-5,90%; 5,80%] p=0,9884
Thrombozytopenie	71/421 (16,9%)	88/428 (20,6%)	0,79 [0,56; 1,11] p=0,1707	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1708	-3,70% [-8,90%; 1,60%] p=0,1687
Leukopenie	29/421 (6,9%)	69/428 (16,1%)	0,37 [0,23; 0,59] p<0,0001	0,42 [0,28; 0,64] p<0,0001	-9,30% [-13,50%; -5,10%] p<0,0001
Lymphopenie	25/421 (5,9%)	35/428 (8,2%)	0,70 [0,41; 1,20] p=0,1962	0,72 [0,44; 1,19] p=0,1989	-2,30% [-5,70%; 1,20%] p=0,1953
Neutropenie	23/421 (5,5%)	62/428 (14,5%)	0,34 [0,20; 0,55] p<0,0001	0,38 [0,24; 0,59] p<0,0001	-9,10% [-13,00%; -5,10%] p<0,0001
Leukozytose	10/421 (2,4%)	9/428 (2,1%)	1,12 [0,45; 2,78] p=0,8116	1,11 [0,46; 2,71] p=0,8121	0,20% [-1,70%; 2,20%] p=0,8121
Gefäßerkrankungen					
Gesamte SOC	164/421 (39,0%)	65/428 (15,2%)	3,65 [2,62; 5,09] p<0,0001	2,58 [2,00; 3,31] p<0,0001	23,80% [18,10%; 29,60%] p<0,0001

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Tiefe Venenthrombose	63/421 (15,0%)	13/428 (3,0%)	5,86 [3,14; 10,93] p<0,0001	4,97 [2,78; 8,87] p<0,0001	12,00% [8,20%; 15,70%] p<0,0001
Hypotonie	31/421 (7,4%)	6/428 (1,4%)	5,59 [2,31; 13,51] p<0,0001	5,26 [2,22; 12,47] p=0,0002	6,00% [3,20%; 8,70%] p<0,0001
Hypertonie	30/421 (7,1%)	19/428 (4,4%)	1,70 [0,93; 3,08] p=0,0800	1,63 [0,94; 2,85] p=0,0833	2,80% [-0,30%; 5,90%] p=0,0797
Venenthrombose einer Extremität	18/421 (4,3%)	2/428 (0,5%)	9,46 [2,17; 41,35] p=0,0003	8,92 [2,11; 37,74] p=0,0029	3,80% [1,70%; 5,80%] p=0,0003
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	141/421 (33,5%)	71/428 (16,6%)	2,55 [1,84; 3,53] p<0,0001	2,02 [1,57; 2,60] p<0,0001	16,90% [11,20%; 22,60%] p<0,0001
Trockenes Auge	41/421 (9,7%)	21/428 (4,9%)	2,09 [1,21; 3,60] p=0,0069	1,98 [1,19; 3,30] p=0,0083	4,80% [1,30%; 8,30%] p=0,0068
Katarakt	18/421 (4,3%)	14/428 (3,3%)	1,31 [0,64; 2,68] p=0,4541	1,30 [0,65; 2,59] p=0,4544	1,00% [-1,60%; 3,50%] p=0,4523
Blepharitis	17/421 (4,0%)	6/428 (1,4%)	3,08 [1,19; 7,98] p=0,0153	2,94 [1,17; 7,38] p=0,0215	2,70% [0,50%; 4,80%] p=0,0155
Sehen verschwommen	15/421 (3,6%)	8/428 (1,9%)	1,95 [0,81; 4,64] p=0,1278	1,91 [0,82; 4,44] p=0,1343	1,70% [-0,50%; 3,90%] p=0,1278
Keratitis	13/421 (3,1%)	2/428 (0,5%)	6,72 [1,49; 30,34] p=0,0041	6,46 [1,49; 27,99] p=0,0127	2,60% [0,80%; 4,40%] p=0,0040

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	79/421 (18,8%)	87/428 (20,3%)	0,91 [0,65; 1,27] p=0,5770	0,93 [0,70; 1,22] p=0,5773	-1,50% [-6,90%; 3,80%] p=0,5771
Schlaflosigkeit	45/421 (10,7%)	49/428 (11,4%)	0,93 [0,60; 1,42] p=0,7208	0,93 [0,64; 1,37] p=0,7212	-0,80% [-5,00%; 3,40%] p=0,7209
Angst	15/421 (3,6%)	16/428 (3,7%)	0,97 [0,47; 1,98] p=0,9239	0,97 [0,49; 1,92] p=0,9237	-0,10% [-2,60%; 2,40%] p=0,9239
Depression	14/421 (3,3%)	8/428 (1,9%)	1,81 [0,75; 4,35] p=0,1806	1,79 [0,76; 4,22] p=0,1865	1,50% [-0,70%; 3,60%] p=0,1805
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamte SOC	72/421 (17,1%)	53/428 (12,4%)	1,47 [1,00; 2,15] p=0,0501	1,39 [1,00; 1,92] p=0,0511	4,80% [0,00%; 9,50%] p=0,0493
Hämaturie	21/421 (5,0%)	9/428 (2,1%)	2,41 [1,10; 5,29] p=0,0231	2,37 [1,09; 5,13] p=0,0287	2,90% [0,40%; 5,40%] p=0,0238
Dysurie	15/421 (3,6%)	5/428 (1,2%)	3,19 [1,14; 8,91] p=0,0204	3,10 [1,13; 8,48] p=0,0281	2,40% [0,40%; 4,40%] p=0,0201
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	63/421 (15,0%)	56/428 (13,1%)	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4272	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4285	1,90% [-2,80%; 6,60%] p=0,4287
Perikarderguss	9/421 (2,1%)	10/428 (2,3%)	0,91 [0,36; 2,26] p=0,8323	0,91 [0,37; 2,21] p=0,8321	-0,20% [-2,20%; 1,80%] p=0,8319

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamte SOC	61/421 (14,5%)	28/428 (6,5%)	2,44 [1,52; 3,90] p=0,0002	2,22 [1,45; 3,39] p=0,0002	8,00% [3,90%; 12,00%] p=0,0001
Hyperbilirubinämie	31/421 (7,4%)	15/428 (3,5%)	2,21 [1,17; 4,17] p=0,0125	2,11 [1,16; 3,84] p=0,0147	3,90% [0,80%; 6,90%] p=0,0122
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Gesamte SOC	42/421 (10,0%)	19/428 (4,4%)	2,44 [1,39; 4,27] p=0,0015	2,27 [1,34; 3,82] p=0,0021	5,60% [2,20%; 9,00%] p=0,0015
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamte SOC	38/421 (9,0%)	28/428 (6,5%)	1,41 [0,85; 2,33] p=0,1767	1,38 [0,86; 2,21] p=0,1811	2,50% [-1,10%; 6,10%] p=0,1793
Krebsschmerzen	4/421 (1,0%)	13/428 (3,0%)	0,30 [0,10; 0,93] p=0,0278	0,31 [0,10; 0,94] p=0,0382	-2,10% [-4,00%; -0,20%] p=0,0267
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	36/421 (8,6%)	27/428 (6,3%)	1,39 [0,83; 2,33] p=0,2134	1,35 [0,84; 2,19] p=0,2154	2,20% [-1,30%; 5,80%] p=0,2140
Tinnitus	13/421 (3,1%)	7/428 (1,6%)	1,90 [0,75; 4,78] p=0,1652	1,87 [0,76; 4,63] p=0,1729	1,40% [-0,60%; 3,50%] p=0,1675
Vertigo	11/421 (2,6%)	8/428 (1,9%)	1,42 [0,56; 3,57] p=0,4610	1,40 [0,57; 3,45] p=0,4618	0,70% [-1,20%; 2,70%] p=0,4597

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)					

Für den Endpunkt *Jegliche unerwünschte Ereignisse* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=5,82 [3,91; 8,66]; $p<0,0001$, RR=1,41 [1,30; 1,52]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ausschlag* (OR=3,71 [2,79; 4,94]; $p<0,0001$, RR=2,01 [1,71; 2,35]; $p<0,0001$), *Dermatitis akneiform* (OR=2,96 [2,08; 4,21]; $p<0,0001$, RR=2,34 [1,76; 3,11]; $p<0,0001$), *Pruritus* (OR=1,54 [1,10; 2,14]; $p=0,0106$, RR=1,41 [1,08; 1,84]; $p=0,0116$), *Hautfissuren* (OR=1,95 [1,14; 3,33]; $p=0,0136$, RR=1,83 [1,12; 2,97]; $p=0,0152$), *Hautulkus* (OR=16,05 [3,77; 68,23]; $p<0,0001$, RR=14,64 [3,55; 60,39]; $p=0,0002$), *Ausschlag makulo-papulös* (OR=3,23 [1,50; 6,99]; $p=0,0016$, RR=3,06 [1,47; 6,40]; $p=0,0029$), *Hautläsion* (OR=4,57 [1,70; 12,30]; $p=0,0011$, RR=4,26 [1,64; 11,07]; $p=0,0030$), *Akne* (OR=2,81 [1,17; 6,75]; $p=0,0159$, RR=2,74 [1,16; 6,47]; $p=0,0213$), *Erythem* (OR=4,92 [1,63; 14,89]; $p=0,0021$, RR=4,58 [1,56; 13,47]; $p=0,0056$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,13 [2,21; 4,44]; $p<0,0001$, RR=1,28 [1,19; 1,38]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Paronychie* (OR=5,37 [4,00; 7,22]; $p<0,0001$, RR=2,33 [1,99; 2,73]; $p<0,0001$), *Konjunktivitis* (OR=6,07 [2,95; 12,51]; $p<0,0001$, RR=5,47 [2,73; 10,97]; $p<0,0001$), *Follikulitis* (OR=4,25 [1,84; 9,83]; $p=0,0003$, RR=4,05 [1,79; 9,18]; $p=0,0008$), *Zellulitis* (OR=4,08 [1,63; 10,19]; $p=0,0012$, RR=3,86 [1,60; 9,30]; $p=0,0027$), *Ausschlag pustulös* (OR=4,49 [1,50; 13,49]; $p=0,0036$, RR=4,34 [1,47; 12,82]; $p=0,0078$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,42 [1,04; 1,95]; $p=0,0290$, RR=1,09 [1,01; 1,18]; $p=0,0293$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Diarrhö* (OR=0,54 [0,41; 0,71]; $p<0,0001$, RR=0,68 [0,57; 0,81]; $p<0,0001$), *Obstipation* (OR=2,41 [1,72; 3,37]; $p<0,0001$, RR=1,97 [1,51; 2,57]; $p<0,0001$), *Stomatitis* (OR=1,55 [1,13; 2,13]; $p=0,0062$, RR=1,37 [1,09; 1,73]; $p=0,0067$), *Übelkeit* (OR=1,74 [1,23; 2,47]; $p=0,0019$, RR=1,56 [1,18; 2,07]; $p=0,0021$), *Erbrechen* (OR=2,20 [1,35; 3,58]; $p=0,0012$, RR=2,03 [1,31; 3,14]; $p=0,0016$), *Hämorrhoiden* (OR=4,66 [2,30; 9,46]; $p<0,0001$, RR=4,29 [2,17; 8,46]; $p<0,0001$), *Zahnfleischbluten* (OR=10,64 [2,46; 46,02]; $p<0,0001$, RR=10,11 [2,37; 43,18]; $p=0,0018$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,49 [2,60; 4,70]; $p<0,0001$, RR=1,58 [1,41; 1,77]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ödem peripher* (OR=8,69 [5,63; 13,43]; $p<0,0001$, RR=5,72 [3,92; 8,36]; $p<0,0001$), *Asthenie* (OR=1,83 [1,24; 2,71]; $p=0,0021$, RR=1,63 [1,19; 2,24]; $p=0,0025$), *Ermüdung* (OR=1,86 [1,25; 2,78]; $p=0,0021$, RR=1,70 [1,21; 2,39]; $p=0,0025$), *Schleimhautentzündung* (OR=3,61 [1,94; 6,72]; $p<0,0001$, RR=3,30 [1,84; 5,90]; $p<0,0001$), *Periphere Schwellung* (OR=6,13 [2,35; 15,99]; $p<0,0001$, RR=5,86 [2,29; 15,03]; $p=0,0002$), *Ödem* (OR=11,23 [2,63; 48,03]; $p<0,0001$, RR=10,88 [2,52; 46,99]; $p=0,0014$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,54 [2,64; 4,75]; $p<0,0001$, RR=1,63 [1,45; 1,83]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypoalbuminämie* (OR=16,45 [10,57; 25,62]; $p<0,0001$, RR=8,09 [5,56; 11,76]; $p<0,0001$), *Appetit vermindert* (OR=1,54 [1,11; 2,13]; $p=0,0096$, RR=1,39 [1,08; 1,79]; $p=0,0102$), *Hypokalzämie* (OR=3,08 [2,05; 4,61]; $p<0,0001$, RR=2,60 [1,83; 3,69]; $p<0,0001$), *Hypokaliämie* (OR=1,97 [1,26; 3,08]; $p=0,0025$, RR=1,79 [1,22; 2,63]; $p=0,0030$), *Hypomagnesiämie* (OR=2,76 [1,25; 6,09]; $p=0,0092$, RR=2,63 [1,23; 5,64]; $p=0,0126$), *Hypoproteinämie* (OR=4,82 [1,79; 13,02]; $p=0,0007$, RR=4,45 [1,71; 11,57]; $p=0,0022$), *Hyperamylasämie* (OR=4,08 [1,16; 14,29]; $p=0,0173$, RR=4,00 [1,14; 13,97]; $p=0,0300$), *Hyperurikämie* (OR=0,33 [0,13; 0,83]; $p=0,0129$, RR=0,34 [0,14; 0,83]; $p=0,0188$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=20,38 [14,05; 29,56]; $p<0,0001$, RR=6,34 [4,84; 8,30]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Sturz* (OR=4,52 [1,51; 13,54]; $p=0,0032$, RR=4,33 [1,48; 12,62]; $p=0,0073$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,89 [1,43; 2,48]; $p<0,0001$, RR=1,32 [1,17; 1,49]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Alaninaminotransferase erhöht* (OR=3,59 [2,58; 4,99]; $p<0,0001$, RR=2,56 [1,99; 3,28]; $p<0,0001$), *Aspartataminotransferase erhöht* (OR=2,61 [1,86; 3,66]; $p<0,0001$, RR=2,08 [1,60; 2,70]; $p<0,0001$), *Gamma-Glutamyltransferase erhöht* (OR=2,25 [1,45; 3,49]; $p=0,0002$, RR=2,04 [1,38; 3,01]; $p=0,0003$), *Alkalische Phosphatase im Blut erhöht* (OR=2,26 [1,38; 3,71]; $p=0,0009$, RR=2,09 [1,33; 3,27]; $p=0,0013$), *Lactatdehydrogenase im Blut erhöht* (OR=2,06 [1,26; 3,35]; $p=0,0033$, RR=1,93 [1,23; 3,02]; $p=0,0040$), *Kreatinin im Blut erhöht* (OR=0,57 [0,36; 0,89]; $p=0,0132$, RR=0,60 [0,40; 0,91]; $p=0,0144$), *Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert* (OR=4,24 [1,40; 12,82]; $p=0,0058$, RR=4,12 [1,38; 12,31]; $p=0,0114$), *Lipase erhöht* (OR=3,80 [1,06; 13,65]; $p=0,0284$, RR=3,71 [1,04; 13,20]; $p=0,0428$).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Lungenembolie* (OR=3,75 [2,32; 6,08]; $p<0,0001$, RR=3,16 [2,06; 4,85]; $p<0,0001$), *Epistaxis* (OR=2,54 [1,40; 4,63]; $p=0,0017$, RR=2,41 [1,36; 4,25]; $p=0,0025$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,58 [1,21; 2,08]; $p=0,0009$, RR=1,24 [1,09; 1,41]; $p=0,0010$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Muskelspasmen* (OR=2,50 [1,64; 3,81]; $p<0,0001$, RR=2,21 [1,52; 3,19]; $p<0,0001$), *Schmerz in einer Extremität* (OR=2,82 [1,78; 4,48]; $p<0,0001$, RR=2,52 [1,66; 3,81]; $p<0,0001$), *Myalgie* (OR=2,79 [1,69; 4,62]; $p<0,0001$, RR=2,56 [1,61; 4,08]; $p<0,0001$), *Muskuläre Schwäche* (OR=2,66 [1,10; 6,41]; $p=0,0234$, RR=2,60 [1,10; 6,13]; $p=0,0295$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,07 [1,57; 2,72]; $p<0,0001$, RR=1,46 [1,26; 1,69]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Parästhesie* (OR=2,59 [1,60; 4,20]; $p<0,0001$, RR=2,36 [1,52; 3,66]; $p=0,0001$), *Schwindelgefühl* (OR=1,80 [1,15; 2,80]; $p=0,0089$, RR=1,69 [1,13; 2,52]; $p=0,0101$), *Periphere Neuropathie* (OR=12,09 [4,29; 34,04]; $p<0,0001$, RR=10,92 [3,94; 30,21]; $p<0,0001$), *Hypästhesie* (OR=3,06 [1,45; 6,46]; $p=0,0022$, RR=2,85 [1,41; 5,75]; $p=0,0036$), *Periphere sensorische Neuropathie* (OR=2,39 [1,16; 4,92]; $p=0,0152$, RR=2,31 [1,15; 4,64]; $p=0,0189$).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Leukopenie* (OR=0,37 [0,23; 0,59]; $p<0,0001$, RR=0,42 [0,28; 0,64]; $p<0,0001$), *Neutropenie* (OR=0,34 [0,20; 0,55]; $p<0,0001$, RR=0,38 [0,24; 0,59]; $p<0,0001$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,65 [2,62; 5,09]; $p<0,0001$, RR=2,58 [2,00; 3,31]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Tiefe Venenthrombose* (OR=5,86 [3,14; 10,93]; $p<0,0001$, RR=4,97 [2,78; 8,87]; $p<0,0001$), *Hypotonie* (OR=5,59 [2,31; 13,51]; $p<0,0001$, RR=5,26 [2,22; 12,47]; $p=0,0002$), *Venenthrombose einer Extremität* (OR=9,46 [2,17; 41,35]; $p=0,0003$, RR=8,92 [2,11; 37,74]; $p=0,0029$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Augenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,55 [1,84; 3,53]; $p<0,0001$, RR=2,02 [1,57; 2,60]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Trockenes Auge* (OR=2,09 [1,21; 3,60]; $p=0,0069$, RR=1,98 [1,19; 3,30]; $p=0,0083$), *Blepharitis* (OR=3,08 [1,19; 7,98]; $p=0,0153$, RR=2,94 [1,17; 7,38]; $p=0,0215$), *Keratitis* (OR=6,72 [1,49; 30,34]; $p=0,0041$, RR=6,46 [1,49; 27,99]; $p=0,0127$).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hämaturie* (OR=2,41 [1,10; 5,29]; p=0,0231, RR=2,37 [1,09; 5,13]; p=0,0287), *Dysurie* (OR=3,19 [1,14; 8,91]; p=0,0204, RR=3,10 [1,13; 8,48]; p=0,0281).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,44 [1,52; 3,90]; p=0,0002, RR=2,22 [1,45; 3,39]; p=0,0002). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hyperbilirubinämie* (OR=2,21 [1,17; 4,17]; p=0,0125, RR=2,11 [1,16; 3,84]; p=0,0147).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,44 [1,39; 4,27]; p=0,0015, RR=2,27 [1,34; 3,82]; p=0,0021).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Krebsschmerzen* (OR=0,30 [0,10; 0,93]; p=0,0278, RR=0,31 [0,10; 0,94]; p=0,0382).

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-72: Detaildarstellung *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	65/421 (15,4%)	56/428 (13,1%)	1,22 [0,83; 1,79] p=0,3157	1,18 [0,85; 1,65] p=0,3185	2,40% [-2,30%; 7,10%] p=0,3167
Lungenembolie	27/421 (6,4%)	11/428 (2,6%)	2,62 [1,28; 5,37] p=0,0066	2,52 [1,26; 5,04] p=0,0090	3,90% [1,10%; 6,60%] p=0,0064
Pleuraerguss	11/421 (2,6%)	17/428 (4,0%)	0,64 [0,30; 1,39] p=0,2576	0,65 [0,31; 1,38] p=0,2637	-1,40% [-3,80%; 1,00%] p=0,2576
Dyspnoe	4/421 (1,0%)	12/428 (2,8%)	0,33 [0,11; 1,04] p=0,0491	0,34 [0,11; 1,05] p=0,0604	-1,80% [-3,60%; 0,00%] p=0,0468
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	62/421 (14,7%)	43/428 (10,0%)	1,56 [1,03; 2,36] p=0,0354	1,47 [1,02; 2,11] p=0,0370	4,70% [0,30%; 9,10%] p=0,0356
Pneumonie	25/421 (5,9%)	23/428 (5,4%)	1,11 [0,62; 1,99] p=0,7208	1,10 [0,64; 1,91] p=0,7207	0,60% [-2,50%; 3,70%] p=0,7210
COVID-19	10/421 (2,4%)	9/428 (2,1%)	1,13 [0,45; 2,83] p=0,7997	1,12 [0,46; 2,71] p=0,7991	0,30% [-1,70%; 2,20%] p=0,7991

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	30/421 (7,1%)	11/428 (2,6%)	2,91 [1,44; 5,88] p=0,0019	2,78 [1,41; 5,48] p=0,0031	4,60% [1,70%; 7,50%] p=0,0019
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	24/421 (5,7%)	12/428 (2,8%)	2,12 [1,04; 4,31] p=0,0342	2,06 [1,04; 4,07] p=0,0385	2,90% [0,20%; 5,60%] p=0,0338
Gefäßerkrankungen					
Gesamte SOC	24/421 (5,7%)	8/428 (1,9%)	3,12 [1,39; 7,01] p=0,0035	3,02 [1,37; 6,63] p=0,0060	3,80% [1,20%; 6,40%] p=0,0037
Tiefe Venenthrombose	12/421 (2,9%)	2/428 (0,5%)	6,24 [1,39; 28,00] p=0,0067	6,08 [1,36; 27,15] p=0,0181	2,40% [0,70%; 4,10%] p=0,0067
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	23/421 (5,5%)	9/428 (2,1%)	2,67 [1,22; 5,85] p=0,0109	2,59 [1,21; 5,58] p=0,0148	3,30% [0,80%; 5,90%] p=0,0107
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	18/421 (4,3%)	12/428 (2,8%)	1,55 [0,73; 3,26] p=0,2495	1,52 [0,74; 3,12] p=0,2522	1,50% [-1,00%; 3,90%] p=0,2483
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	16/421 (3,8%)	12/428 (2,8%)	1,37 [0,64; 2,93] p=0,4117	1,36 [0,65; 2,84] p=0,4143	1,00% [-1,40%; 3,40%] p=0,4130

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	16/421 (3,8%)	24/428 (5,6%)	0,66 [0,35; 1,27] p=0,2116	0,68 [0,36; 1,25] p=0,2140	-1,80% [-4,70%; 1,00%] p=0,2090
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	15/421 (3,6%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [1,80%; 5,30%] p<0,0001
Untersuchungen					
Gesamte SOC	12/421 (2,9%)	9/428 (2,1%)	1,35 [0,56; 3,24] p=0,4974	1,34 [0,57; 3,17] p=0,4989	0,70% [-1,40%; 2,80%] p=0,4970
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	7/421 (1,7%)	10/428 (2,3%)	0,71 [0,27; 1,90] p=0,5016	0,72 [0,28; 1,87] p=0,5023	-0,60% [-2,50%; 1,20%] p=0,4992
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)					

Für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Lungenembolie* (OR=2,62 [1,28; 5,37]; p=0,0066, RR=2,52 [1,26; 5,04]; p=0,0090).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,56 [1,03; 2,36]; p=0,0354, RR=1,47 [1,02; 2,11]; p=0,0370).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,91 [1,44; 5,88]; p=0,0019, RR=2,78 [1,41; 5,48]; p=0,0031).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,12 [1,04; 4,31]; p=0,0342, RR=2,06 [1,04; 4,07]; p=0,0385).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,12 [1,39; 7,01]; p=0,0035, RR=3,02 [1,37; 6,63]; p=0,0060). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Tiefe Venenthrombose* (OR=6,24 [1,39; 28,00]; p=0,0067, RR=6,08 [1,36; 27,15]; p=0,0181).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,67 [1,22; 5,85]; p=0,0109, RR=2,59 [1,21; 5,58]; p=0,0148).

Schwere Unerwünschte Ereignisse $\geq$ CTCAE Grad 3

Tabelle 4-73: Darstellend *schwerer unerwünschter Ereignisse $\geq$ CTCAE Grad 3* mit einer Häufigkeit $\geq$ 5% und zusätzlich bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	129/421 (30,6%)	7/428 (1,6%)	26,89 [12,30; 58,80] p<0,0001	18,81 [8,89; 39,80] p<0,0001	29,00% [24,50%; 33,60%] p<0,0001
Ausschlag	69/421 (16,4%)	3/428 (0,7%)	28,33 [8,77; 91,49] p<0,0001	23,52 [7,43; 74,50] p<0,0001	15,70% [12,10%; 19,30%] p<0,0001
Dermatitis akneiform	38/421 (9,0%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [6,30%; 11,80%] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	116/421 (27,6%)	43/428 (10,0%)	3,39 [2,32; 4,96] p<0,0001	2,75 [1,99; 3,79] p<0,0001	17,60% [12,40%; 22,70%] p<0,0001
Paronychie	48/421 (11,4%)	2/428 (0,5%)	26,76 [6,56; 109,16] p<0,0001	24,20 [5,98; 97,96] p<0,0001	11,00% [7,90%; 14,10%] p<0,0001
Pneumonie	21/421 (5,0%)	22/428 (5,1%)	0,97 [0,53; 1,79] p=0,9209	0,97 [0,54; 1,74] p=0,9209	-0,10% [-3,10%; 2,80%] p=0,9208

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	69/421 (16,4%)	51/428 (11,9%)	1,46 [0,99; 2,16] p=0,0578	1,38 [0,99; 1,93] p=0,0600	4,50% [-0,10%; 9,20%] p=0,0577
Lungenembolie	36/421 (8,6%)	12/428 (2,8%)	3,27 [1,68; 6,39] p=0,0003	3,09 [1,62; 5,88] p=0,0006	5,80% [2,70%; 8,90%] p=0,0003
Dyspnoe	8/421 (1,9%)	19/428 (4,4%)	0,41 [0,18; 0,96] p=0,0358	0,43 [0,19; 0,97] p=0,0420	-2,50% [-4,90%; -0,20%] p=0,0344
Pleuraerguss	8/421 (1,9%)	15/428 (3,5%)	0,53 [0,22; 1,26] p=0,1431	0,54 [0,23; 1,26] p=0,1516	-1,60% [-3,80%; 0,50%] p=0,1422
Untersuchungen					
Gesamte SOC	62/421 (14,7%)	39/428 (9,1%)	1,73 [1,13; 2,65] p=0,0113	1,62 [1,11; 2,36] p=0,0122	5,60% [1,30%; 10,00%] p=0,0110
Alaninaminotransferase erhöht	26/421 (6,2%)	9/428 (2,1%)	3,15 [1,45; 6,84] p=0,0025	2,97 [1,41; 6,23] p=0,0041	4,10% [1,50%; 6,80%] p=0,0024
Aspartataminotransferase erhöht	15/421 (3,6%)	6/428 (1,4%)	2,60 [1,00; 6,75] p=0,0431	2,54 [1,00; 6,47] p=0,0508	2,20% [0,10%; 4,30%] p=0,0429
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15/421 (3,6%)	7/428 (1,6%)	2,24 [0,90; 5,56] p=0,0769	2,18 [0,90; 5,29] p=0,0847	1,90% [-0,20%; 4,10%] p=0,0766
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	62/421 (14,7%)	31/428 (7,2%)	2,23 [1,41; 3,52] p=0,0005	2,03 [1,35; 3,04] p=0,0007	7,40% [3,30%; 11,60%] p=0,0004
Hypoalbuminämie	24/421 (5,7%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [3,50%; 7,90%] p<0,0001

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypokaliämie	14/421 (3,3%)	3/428 (0,7%)	4,81 [1,37; 16,87] p=0,0067	4,65 [1,36; 15,84] p=0,0141	2,60% [0,70%; 4,50%] p=0,0068
Hypokalzämie	10/421 (2,4%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [0,90%; 3,80%] p=0,0014
Hyponatriämie	9/421 (2,1%)	12/428 (2,8%)	0,76 [0,32; 1,81] p=0,5328	0,76 [0,32; 1,80] p=0,5368	-0,70% [-2,80%; 1,40%] p=0,5349
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	46/421 (10,9%)	7/428 (1,6%)	7,36 [3,30; 16,44] p<0,0001	6,69 [3,06; 14,62] p<0,0001	9,30% [6,10%; 12,60%] p<0,0001
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	27/421 (6,4%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,40% [4,10%; 8,80%] p<0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	39/421 (9,3%)	18/428 (4,2%)	2,35 [1,32; 4,19] p=0,0030	2,22 [1,29; 3,81] p=0,0039	5,10% [1,70%; 8,50%] p=0,0029
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	39/421 (9,3%)	21/428 (4,9%)	1,98 [1,14; 3,44] p=0,0137	1,89 [1,13; 3,15] p=0,0157	4,30% [0,90%; 7,80%] p=0,0133
Asthenie	13/421 (3,1%)	6/428 (1,4%)	2,25 [0,84; 6,00] p=0,0964	2,21 [0,85; 5,74] p=0,1052	1,70% [-0,30%; 3,70%] p=0,0963

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gefäßerkrankungen					
Gesamte SOC	33/421 (7,8%)	19/428 (4,4%)	1,82 [1,02; 3,26] p=0,0376	1,77 [1,02; 3,06] p=0,0415	3,40% [0,20%; 6,70%] p=0,0388
Hypertonie	14/421 (3,3%)	8/428 (1,9%)	1,85 [0,77; 4,45] p=0,1646	1,81 [0,77; 4,26] p=0,1721	1,50% [-0,60%; 3,70%] p=0,1672
Tiefe Venenthrombose	12/421 (2,9%)	2/428 (0,5%)	6,24 [1,39; 28,12] p=0,0066	6,09 [1,37; 27,09] p=0,0177	2,40% [0,70%; 4,10%] p=0,0066
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	32/421 (7,6%)	29/428 (6,8%)	1,13 [0,67; 1,90] p=0,6535	1,12 [0,69; 1,82] p=0,6541	0,80% [-2,70%; 4,30%] p=0,6539
Anämie	17/421 (4,0%)	10/428 (2,3%)	1,75 [0,79; 3,88] p=0,1628	1,71 [0,80; 3,68] p=0,1671	1,70% [-0,70%; 4,00%] p=0,1624
Lymphopenie	7/421 (1,7%)	11/428 (2,6%)	0,64 [0,25; 1,68] p=0,3635	0,65 [0,25; 1,66] p=0,3675	-0,90% [-2,80%; 1,00%] p=0,3614
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	27/421 (6,4%)	27/428 (6,3%)	1,02 [0,59; 1,77] p=0,9452	1,02 [0,61; 1,70] p=0,9450	0,10% [-3,20%; 3,40%] p=0,9451
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	21/421 (5,0%)	13/428 (3,0%)	1,69 [0,83; 3,42] p=0,1444	1,64 [0,84; 3,23] p=0,1487	2,00% [-0,70%; 4,60%] p=0,1447
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	19/421 (4,5%)	15/428 (3,5%)	1,32 [0,66; 2,64] p=0,4251	1,31 [0,68; 2,52] p=0,4265	1,10% [-1,60%; 3,70%] p=0,4266

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

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamte SOC	11/421 (2,6%)	11/428 (2,6%)	1,02 [0,44; 2,39] p=0,9567	1,02 [0,45; 2,31] p=0,9565	0,10% [-2,10%; 2,20%] p=0,9566
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)					

Für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=26,89 [12,30; 58,80]; $p<0,0001$, RR=18,81 [8,89; 39,80]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ausschlag* (OR=28,33 [8,77; 91,49]; $p<0,0001$, RR=23,52 [7,43; 74,50]; $p<0,0001$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,39 [2,32; 4,96]; $p<0,0001$, RR=2,75 [1,99; 3,79]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Paronychie* (OR=26,76 [6,56; 109,16]; $p<0,0001$, RR=24,20 [5,98; 97,96]; $p<0,0001$).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Lungenembolie* (OR=3,27 [1,68; 6,39]; $p=0,0003$, RR=3,09 [1,62; 5,88]; $p=0,0006$), *Dyspnoe* (OR=0,41 [0,18; 0,96]; $p=0,0358$, RR=0,43 [0,19; 0,97]; $p=0,0420$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,73 [1,13; 2,65]; $p=0,0113$, RR=1,62 [1,11; 2,36]; $p=0,0122$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Alaninaminotransferase erhöht* (OR=3,15 [1,45; 6,84]; $p=0,0025$, RR=2,97 [1,41; 6,23]; $p=0,0041$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,23 [1,41; 3,52]; $p=0,0005$, RR=2,03 [1,35; 3,04]; $p=0,0007$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypokaliämie* (OR=4,81 [1,37; 16,87]; $p=0,0067$, RR=4,65 [1,36; 15,84]; $p=0,0141$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,36 [3,30; 16,44]; $p<0,0001$, RR=6,69 [3,06; 14,62]; $p<0,0001$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,35 [1,32; 4,19]; $p=0,0030$, RR=2,22 [1,29; 3,81]; $p=0,0039$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,98 [1,14; 3,44]; $p=0,0137$, RR=1,89 [1,13; 3,15]; $p=0,0157$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Gefäßkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,82 [1,02; 3,26]; p=0,0376, RR=1,77 [1,02; 3,06]; p=0,0415). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Tiefe Venenthrombose* (OR=6,24 [1,39; 28,12]; p=0,0066, RR=6,09 [1,37; 27,09]; p=0,0177).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen

Tabelle 4-74: Detaildarstellung *unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	40/421 (9,5%)	10/428 (2,3%)
Paronychie	19/421 (4,5%)	0/428 (0,0%)
Pneumonie	9/421 (2,1%)	3/428 (0,7%)
Septischer Schock	2/421 (0,5%)	1/428 (0,2%)
Follikulitis	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Aspirationspneumonie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Pulmonale Sepsis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Hautinfektion	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Urosepsis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Wundinfektion	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
COVID-19	1/421 (0,2%)	3/428 (0,7%)
Konjunktivitis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Dermatitis infiziert	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Candidose des Ösophagus	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Atemwegsinfektion	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Sepsis	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Tuberkulose	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Infektion der unteren Atemwege	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	36/421 (8,6%)	0/428 (0,0%)
Ausschlag	17/421 (4,0%)	0/428 (0,0%)
Dermatitis akneiform	7/421 (1,7%)	0/428 (0,0%)
Hautläsion	4/421 (1,0%)	0/428 (0,0%)
Hautfissuren	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Hautulkus	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Raumforderung der Haut	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Ekzem	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Nageldystrophie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Pruritus	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Ausschlag makulo-papulös	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Wundschorf	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Exfoliation der Haut	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	33/421 (7,8%)	21/428 (4,9%)
Pneumonitis	8/421 (1,9%)	7/428 (1,6%)
Lungenembolie	8/421 (1,9%)	2/428 (0,5%)
Interstitielle Lungenerkrankung	5/421 (1,2%)	4/428 (0,9%)
Respiratorische Insuffizienz	4/421 (1,0%)	1/428 (0,2%)
Dyspnoe	3/421 (0,7%)	4/428 (0,9%)

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Pleuraerguss	2/421 (0,5%)	1/428 (0,2%)
Nasentzündung	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Pneumothorax	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Lungenödem	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Atemstörung	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Akutes respiratorisches Distress-Syndrom	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Belastungsdyspnoe	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Exogen-allergische Pneumonitis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Hypoxie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Hämoptoe	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Hydrothorax	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	26/421 (6,2%)	7/428 (1,6%)
Asthenie	7/421 (1,7%)	1/428 (0,2%)
Ödem peripher	6/421 (1,4%)	0/428 (0,0%)
Plötzlicher Tod	4/421 (1,0%)	1/428 (0,2%)
Ödem	3/421 (0,7%)	0/428 (0,0%)
Tod	2/421 (0,5%)	2/428 (0,5%)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2/421 (0,5%)	1/428 (0,2%)
Decreased activity	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Ermüdung	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Unwohlsein	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Schleimhautentzündung	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Schmerz	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	25/421 (5,9%)	1/428 (0,2%)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	22/421 (5,2%)	0/428 (0,0%)
Recall-Phänomen	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Hauteinriss	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Wundkomplikation	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Strahlenbedingte Pneumonitis	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	13/421 (3,1%)	11/428 (2,6%)
Periphere Neuropathie	3/421 (0,7%)	0/428 (0,0%)
Parästhesie	3/421 (0,7%)	0/428 (0,0%)
Hirnfarkt	3/421 (0,7%)	1/428 (0,2%)
Periphere sensorische Neuropathie	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Radikulopathie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Thrombose des Sinus sagittalis superior	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Ischämischer Zerebralinfarkt	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Ischämischer Schlaganfall	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Verlust des Bewusstseins	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Migräne	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Paraparese	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Krampfanfall	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Rückenmarkskompression	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Hirnödem	0/421 (0,0%)	2/428 (0,5%)
Apoplektischer Insult	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Schwindelgefühl	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Epilepsie	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Kopfschmerz	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	9/421 (2,1%)	4/428 (0,9%)
Alaninaminotransferase erhöht	4/421 (1,0%)	0/428 (0,0%)
Aspartataminotransferase erhöht	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	2/421 (0,5%)	1/428 (0,2%)
Auswurf fraktion verkleinert	2/421 (0,5%)	2/428 (0,5%)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Entzündungsmarker erhöht	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Gewicht erniedrigt	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	9/421 (2,1%)	3/428 (0,7%)
Hypoalbuminämie	5/421 (1,2%)	0/428 (0,0%)
Hyponatriämie	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Dehydratation	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Hypoproteinämie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Appetit vermindert	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Schlechtes Gedeihen	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Metabolische Azidose	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	8/421 (1,9%)	5/428 (1,2%)
Myokardinfarkt	3/421 (0,7%)	0/428 (0,0%)
Myokardruptur	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Arteriosklerose der Koronararterie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Herzinsuffizienz	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Kardiopulmonales Versagen	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Koronare Herzerkrankung	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Intrakardialer Thrombus	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Perikarderguss	0/421 (0,0%)	2/428 (0,5%)
Vorhofflimmern	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Herzinsuffizienz akut	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	6/421 (1,4%)	3/428 (0,7%)
Ausschlag am Anus	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Diarrhö	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Magengeschwür mit Perforation	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Übelkeit	1/421 (0,2%)	2/428 (0,5%)
Proktalgie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Stomatitis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Erbrechen	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	6/421 (1,4%)	0/428 (0,0%)
Tiefe Beinvenenthrombose	3/421 (0,7%)	0/428 (0,0%)
Kreislaufkollaps	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Thrombose der Vena cava	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Venenthrombose einer Extremität	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	5/421 (1,2%)	1/428 (0,2%)
Prostatakarzinom	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Chronische myeloische Leukämie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
B-Zell-Lymphom von hoher Malignität	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
kleinzelliges Lungenkarzinom	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	4/421 (1,0%)	3/428 (0,7%)
Lumbale spinale Stenose	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Muskelatrophie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Myalgie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Schmerz in einer Extremität	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Knochenschmerzen	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Kokzygodynie	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Nackenschmerzen	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	2/421 (0,5%)	1/428 (0,2%)
Anämie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Thrombozytopenie	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Blepharitis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Konjunktivitis mit Papillarkörperwucherung	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Keratitis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Hepatitis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Lebertoxizität	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	2/421 (0,5%)	3/428 (0,7%)
Akute Nierenschädigung	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Nierenversagen	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Nephrotisches Syndrom	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Erkrankung des Urogenitaltrakts	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Produktprobleme		
Gesamte SOC	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Dislokation eines medizinischen Gerätes	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/421 (0,2%)	2/428 (0,5%)
Verwirrheitszustand	1/421 (0,2%)	2/428 (0,5%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamte SOC	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Entzündung des Genitaltraktes	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
a: Analyse-Population: Safety-Population Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)		

Die Darstellung der Abbruchgründe auf SOC/PT Ebene erfolgt für den EMA-Datenschnitt vollständig, jedoch nur deskriptiv.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen

Tabelle 4-75: Detaildarstellung *unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	26/421 (6,2%)	21/428 (4,9%)
Pneumonitis	8/421 (1,9%)	7/428 (1,6%)
Lungenembolie	6/421 (1,4%)	2/428 (0,5%)
Interstitielle Lungenerkrankung	5/421 (1,2%)	4/428 (0,9%)
Respiratorische Insuffizienz	3/421 (0,7%)	1/428 (0,2%)
Pleuraerguss	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Pneumothorax	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Lungenödem	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Akutes respiratorisches Distress-Syndrom	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Dyspnoe	1/421 (0,2%)	4/428 (0,9%)
Belastungsdyspnoe	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Exogen-allergische Pneumonitis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Hypoxie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Hämoptye	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Hydrothorax	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	18/421 (4,3%)	10/428 (2,3%)
Pneumonie	9/421 (2,1%)	3/428 (0,7%)
Paronychie	4/421 (1,0%)	0/428 (0,0%)
Urosepsis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Wundinfektion	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
COVID-19	1/421 (0,2%)	3/428 (0,7%)
Dermatitis infiziert	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Aspirationspneumonie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Septischer Schock	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Tuberkulose	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Infektion der unteren Atemwege	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Atemwegsinfektion	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Sepsis	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	10/421 (2,4%)	7/428 (1,6%)
Plötzlicher Tod	3/421 (0,7%)	1/428 (0,2%)
Asthenie	2/421 (0,5%)	1/428 (0,2%)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2/421 (0,5%)	1/428 (0,2%)
Tod	1/421 (0,2%)	2/428 (0,5%)
Verminderter Aktivitätsgrad	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Ermüdung	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Schmerz	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	8/421 (1,9%)	11/428 (2,6%)
Hirnfarkt	3/421 (0,7%)	1/428 (0,2%)
Parästhesie	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Periphere Neuropathie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Radikulopathie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Ischämischer Zerebralinfarkt	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Ischämischer Schlaganfall	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Paraparese	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Krampfanfall	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Rückenmarkskompression	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Hirnödem	0/421 (0,0%)	2/428 (0,5%)
Apoplektischer Insult	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Schwindelgefühl	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Epilepsie	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Kopfschmerz	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Migräne	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	6/421 (1,4%)	0/428 (0,0%)
Ausschlag	3/421 (0,7%)	0/428 (0,0%)
Ekzem	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Ausschlag makulo-papulös	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Hautulkus	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	5/421 (1,2%)	5/428 (1,2%)
Arteriosklerose der Koronararterie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Herzinsuffizienz	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Intrakardialer Thrombus	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Myokardinfarkt	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Vorhofflimmern	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Herzinsuffizienz akut	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Perikarderguss	0/421 (0,0%)	2/428 (0,5%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	5/421 (1,2%)	1/428 (0,2%)
Prostatakarzinom	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Chronische myeloische Leukämie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
B-Zell-Lymphom von hoher Malignität	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
kleinzelliges Lungenkarzinom	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	3/421 (0,7%)	3/428 (0,7%)
Magengeschwür mit Perforation	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Proktalgie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Stomatitis	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Diarrhö	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Übelkeit	0/421 (0,0%)	2/428 (0,5%)
Erbrechen	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)

Studie MARIPOSA	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	3/421 (0,7%)	3/428 (0,7%)
Hypoalbuminämie	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Dehydratation	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Appetit vermindert	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Schlechtes Gedeihen	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Metabolische Azidose	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	2/421 (0,5%)	4/428 (0,9%)
Alaninaminotransferase erhöht	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Aspartataminotransferase erhöht	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Auswurfraction verkleinert	0/421 (0,0%)	2/428 (0,5%)
Gewicht erniedrigt	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	2/421 (0,5%)	0/428 (0,0%)
Kreislaufkollaps	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Thrombose der Vena cava	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Anämie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Thrombozytopenie	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	1/421 (0,2%)	1/428 (0,2%)
Wundkomplikation	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Strahlenbedingte Pneumonitis	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/421 (0,2%)	3/428 (0,7%)
Myalgie	1/421 (0,2%)	0/428 (0,0%)
Knochenschmerzen	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Kokzygodynie	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Nackenschmerzen	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/421 (0,2%)	2/428 (0,5%)
Verwirrheitszustand	1/421 (0,2%)	2/428 (0,5%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	0/421 (0,0%)	3/428 (0,7%)
Nephrotisches Syndrom	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Nierenversagen	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
Erkrankung des Urogenitaltrakts	0/421 (0,0%)	1/428 (0,2%)
a: Analyse-Population: Safety-Population Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)		

Die Darstellung der Abbruchgründe auf SOC/PT Ebene erfolgt für den EMA-Datenschnitt vollständig, jedoch nur deskriptiv.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Ergänzend dargestellte Endpunkte – RCT

4.3.1.3.2.1 Morbidität – Tumoransprechen

Tabelle 4-76: Operationalisierung von *Tumoransprechen*

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Das <i>Tumoransprechen</i> wird in der Studie MARIPOSA als sekundärer Endpunkt erhoben und kann in zwei Teilendpunkte unterteilt werden, die im Folgenden beschrieben werden: Die <i>Allgemeine Ansprechrates</i> wird definiert als der Anteil der Patienten, die entweder ein bestätigtes komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen aufweisen (gemäß RECIST v1.1 Kriterien). Die <i>Dauer des Ansprechens</i> wird für Patienten mit einem kompletten Ansprechen oder einem partiellen Ansprechen definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen nach RECIST v1.1) bis zur Progression der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die keine Progression erlitten haben und am Leben sind oder deren Status unbekannt ist, werden zum Zeitpunkt der letzten Erfassung der Erkrankung vor dem Start der nachfolgenden Therapie zensiert. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention to treat; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das *Tumoransprechen* 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
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Die Daten zum Endpunkt *Tumoransprechen* werden unverblindet erhoben und zusätzlich durch ein BICR beurteilt.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In der präsentierten ITT-Population werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Bei den Endpunkten zum Tumoransprechen handelt es sich um objektive Endpunkte, da sie nach eindeutigen Kriterien bestimmt und sowohl von den Prüfarzten als auch durch das unabhängige Review-Komitee erhoben werden. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Tumoransprechen* als niedrig eingestuft wird.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für *Allgemeine Ansprechrate (BICR)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Ansprechrate (BICR)					
MARIPOSA	364/429 (84,8%)	350/429 (81,6%)	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4286	1,02 [0,97; 1,08] p=0,4306	2,20% [-2,60%; 6,90%] p=0,3768
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: IRC: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeine Ansprechrate (BICR)* im Behandlungsarm 364 Ereignisse (84,8%) und im Kontrollarm 350 Ereignisse (81,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für *Dauer des Ansprechens* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Dauer des Ansprechens (BICR)						
MARIPOSA	180/364 (49,5%)	23,95 [20,14; 28,58]	236/350 (67,4%)	16,33 [13,83; 18,43]	0,65 [0,53; 0,79] p<0,0001	<0,0001
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; vs.: versus Quelle: (83)						

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* (BICR) im Behandlungsarm 180 Ereignisse (49,5%) und im Kontrollarm 236 Ereignisse (67,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,95 Monate im Behandlungsarm und 16,33 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,65 [0,53; 0,79]; p<0,0001).

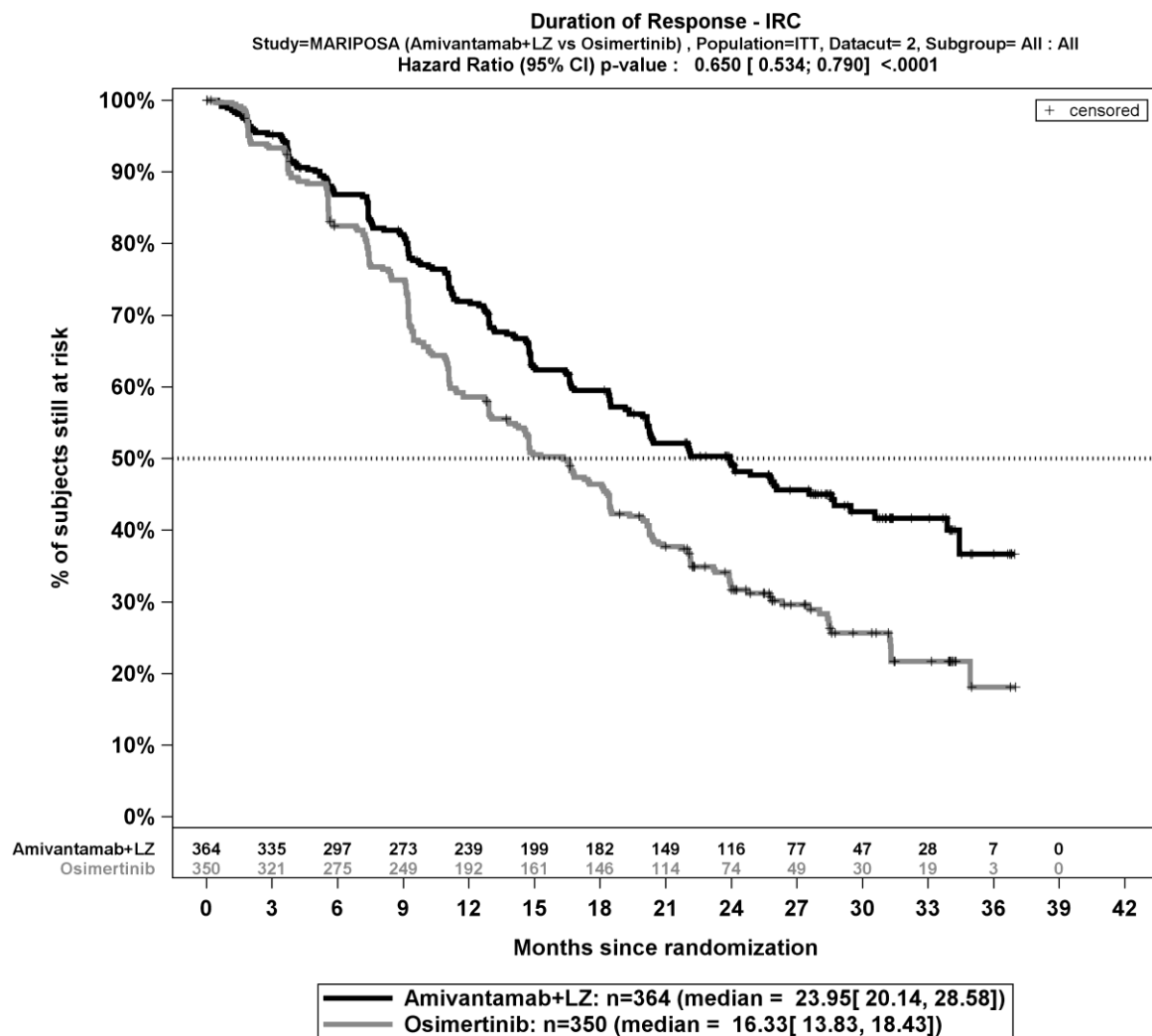


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.2 Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nächsten TherapieTabelle 4-80: Operationalisierung von *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Die <i>Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Subsequent Therapy, TTST)</i> wird in der Studie MARIPOSA als explorativer Endpunkt erhoben und wird operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der Initiierung der nächsten systemischen Krebstherapie nach Abbruch der Studienmedikation oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Patienten, die am Leben sind und keinen Therapiewechsel erfahren haben, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an welchem sie am Leben waren, zensiert. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; TTST: Time to Subsequent Therapy	

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* 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
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In der präsentierten ITT-Population werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Der Endpunkt ist eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbar, das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie wird auf Basis von präspezifizierten und in Form eines eCRF-Formblatts dokumentierten Kriterien entschieden.

Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der objektiven Kriterien und der Dokumentation dieser die Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie						
MARIPOSA	215/429 (50,1%)	30,00 [26,25; 36,01]	265/429 (61,8%)	24,02 [22,54; 26,18]	0,77 [0,65; 0,93] p=0,0056	0,0054
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub) und Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch). Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; vs.: versus Quelle: (83)						

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* im Behandlungsarm 215 Ereignisse (50,1%) und im Kontrollarm 265 Ereignisse (61,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 30,00 Monate im Behandlungsarm und 24,02 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,77 [0,65; 0,93]; p=0,0056).

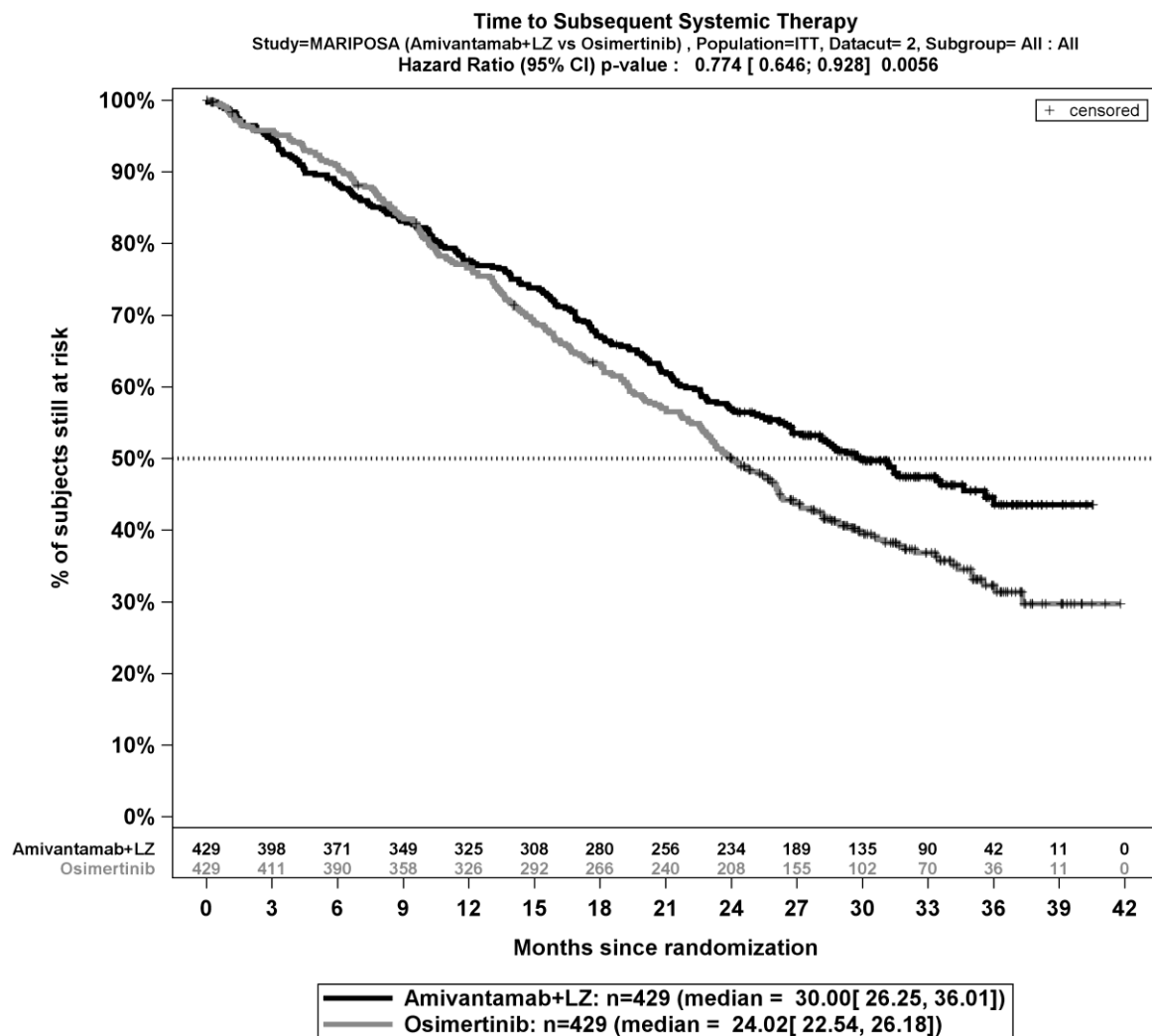


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.3 Morbidität – Intrakranielles Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-83: Operationalisierung von *Intrakranielles Progressionsfreies Überleben*

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Das <i>Intrakranielle Progressionsfreie Überleben (Intracranial Progression-free Survival)</i> wird in der Studie MARIPOSA als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der objektiven intrakraniellen Krankheitsprogression (nach RECIST v1.1) oder des Todes, je nachdem, was früher auftritt, bei Studienteilnehmern, bei denen zum Screening Hirnmetastasen in der Anamnese erfasst wurden. Die Auswertung erfolgt durch ein BICR. Die intrakranielle Krankheitsprogression wird in diesem Zusammenhang definiert als der Progress von Hirnmetastasen oder das Auftreten einer neuen Hirnläsion. Studienteilnehmer, die keine intrakranielle Progression erlitten haben oder verstorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Erfassung des intrakraniellen Krankheitsstatus zensiert. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention to treat; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Intrakranielles Progressionsfreies Überleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Die Daten zum Endpunkt *Intrakranielles Progressionsfreies Überleben* werden unverblindet erhoben. Die erhobenen Daten zum intrakraniellen progressionsfreien Überleben wurden zusätzlich durch ein BICR beurteilt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In der präsentierten ITT-Population werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Intrakranielles Progressionsfreies Überleben* nach Beurteilung durch ein BICR als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für *Intrakranielles Progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Intrakranielles progressionsfreies Überleben						
MARIPOSA	94/178 (52,8%)	24,90 [20,14; 34,69]	110/173 (63,6%)	22,18 [18,40; 26,05]	0,82 [0,62; 1,09] p=0,1670	0,1650
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub) und Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub) und Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch). Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; vs.: versus Quelle: (83)						

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *intrakranielles progressionsfreies Überleben* im Behandlungsarm 94 Ereignisse (52,8%) und im Kontrollarm 110 Ereignisse (63,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 24,90 Monate im Behandlungsarm und 22,18 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,82 [0,62; 1,09]; p=0,1670).

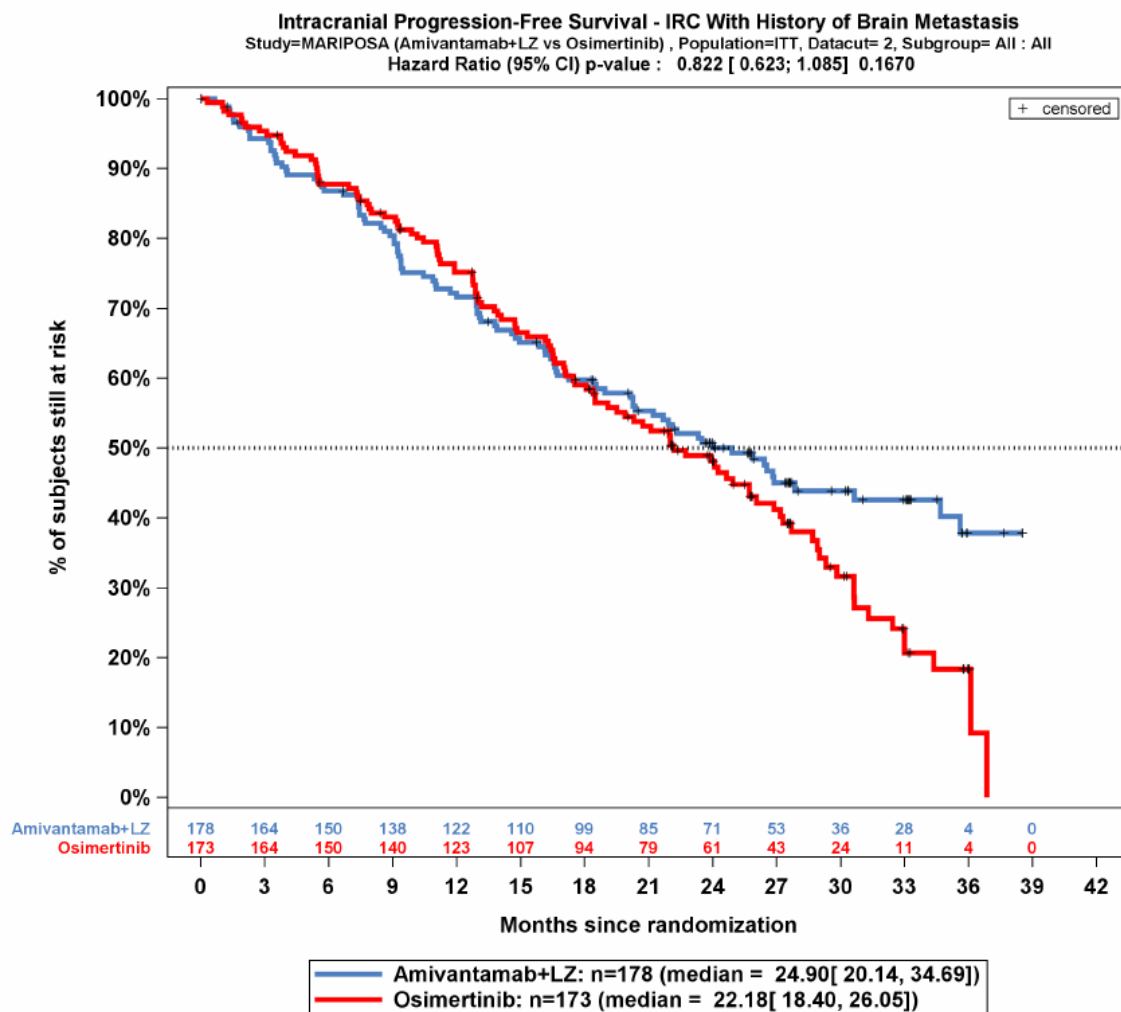


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Intrakranielles Progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.4 Morbidität – Intrakranielles Tumoransprechen

Tabelle 4-86: Operationalisierung von *Intrakranielles Tumoransprechen*

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Das <i>Intrakranielle Tumoransprechen</i> wird in der Studie MARIPOSA als explorativer Endpunkt erhoben und kann in zwei Teilendpunkte unterteilt werden, die im Folgenden beschrieben werden: Die <i>Intrakranielle allgemeine Ansprechrare</i> wird definiert als der Anteil der Patienten, die zum Screening eine Vorgeschichte der Hirnmetastasen aufweisen, die entweder ein bestätigtes komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen aufweisen (gemäß RECIST v1.1 Kriterien). Die <i>Intrakranielle Dauer des Ansprechens</i> wird für Patienten mit einem kompletten Ansprechen oder einem partiellen Ansprechen, die zum Screening eine Vorgeschichte der Hirnmetastasen aufweisen, definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation des intrakraniellen Ansprechens (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen nach RECIST v1.1) bis zur Progression der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die keine Progression erlitten haben und am Leben sind oder deren Status unbekannt ist, werden zum Zeitpunkt der letzten Erfassung der Erkrankung vor dem Start der nachfolgenden Therapie zensiert. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den EMA-Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention to treat; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das *Intrakraniellen Tumoransprechen* 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
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Die Daten zum Endpunkt *Intrakranielles Tumoransprechen* werden unverblindet erhoben und zusätzlich durch ein BICR beurteilt.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In der präsentierten ITT-Population werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Bei den Endpunkten zum Intrakraniellen Tumoransprechen handelt es sich um objektive Endpunkte, da sie nach eindeutigen Kriterien bestimmt und sowohl von den Prüfarzten als auch durch das unabhängige Review-Komitee erhoben werden. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Intrakranielles Tumoransprechen* als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Intrakranielle allgemeine Ansprechrates (BICR) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für *Intrakranielle allgemeine Ansprechrates (BICR)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Intrakranielle allgemeine Ansprechrates (BICR)					
MARIPOSA	139/180 (77,2%)	144/186 (77,4%)	0,98 [0,59; 1,60] p=0,9203	0,99 [0,89; 1,11] p=0,9201	-0,4% [-8,9%; 8,1%]; p=0,9201
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub) und Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch). Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Intrakranielle allgemeine Ansprechrates (BICR)* im Behandlungsarm 139 Ereignisse (77,2%) und im Kontrollarm 144 Ereignisse (77,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für *Intrakranielle Dauer des Ansprechens (BICR)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Intrakranielle Dauer des Ansprechens (BICR)						
MARIPOSA	53/139 (38,1%)	NA [21,35; NA]	59/144 (41,0%)	24,41 [22,11; 31,21]	0,98 [0,67; 1,43] 0,8957	0,8956
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub) und Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub) und Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch). Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; vs.: versus Quelle: (83)						

Zum EMA-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Intrakranielle allgemeine Ansprechrate (BICR)* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (38,1%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (41,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 24,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,98 [0,67; 1,43]; p=0,8957).

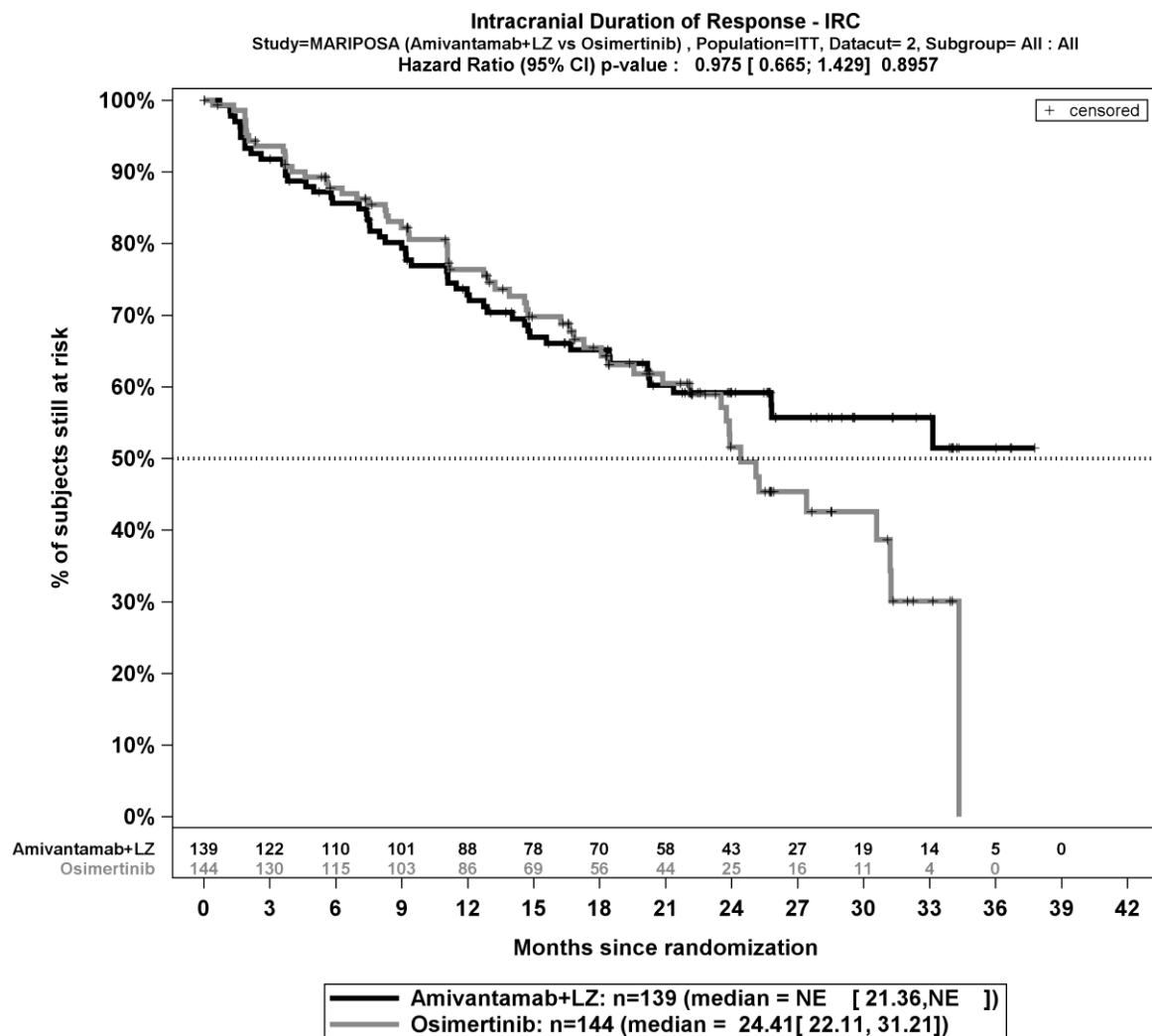


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Intrakranielle Dauer des Ansprechens (BICR)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2.5 Morbidität – Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie

Tabelle 4-90: Operationalisierung von *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie*

Studie	Operationalisierung
MARIPOSA	Der Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie</i> (Progression-free Survival After the First Subsequent Therapy, PFS2) wurde in der Studie MARIPOSA als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der objektiven Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 oder Tod jeglicher Ursache <u>nach</u> der Initiierung der nachfolgenden systemischen Krebstherapie, je nachdem, was früher auftritt. Die Krankheitsprogression wird durch die Prüfarzte berichtet. Jegliche Todesfälle werden als PFS2 Ereignisse betrachtet. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben sind und die keine zweite Progression erfahren haben, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an welchem sie am Leben sind und kein zweites Progressionsereignis erfolgt ist, zensiert. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den Datenschnitt am 13. Mai 2024.
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PFS2: Progression-free Survival After the First Subsequent Therapy (Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie)	

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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* 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
MARIPOSA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Die Daten zum Endpunkt *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In der präsentierten ITT-Population werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* wird durch die Prüfarzte berichtet und es erfolgt keine Evaluierung durch ein Independent Review Committee. Es kann bei der Bewertung des Prüfers nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes durch das offene Studiendesign vorliegt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* als hoch angesehen.

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie (INV)						
MARIPOSA	149/429 (34,7%)	NA [36,01; NA]	188/429 (43,8%)	32,43 [29,31; NA]	0,73 [0,59; 0,91] p=0,0045	0,0044
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein) Abkürzungen: INV: Investigator; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; vs.: versus Quelle: (83)						

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie (INV)* im Behandlungsarm 149 Ereignisse (34,7%) und im Kontrollarm 188 Ereignisse (43,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 32,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,73 [0,59; 0,91]; $p=0,0045$).

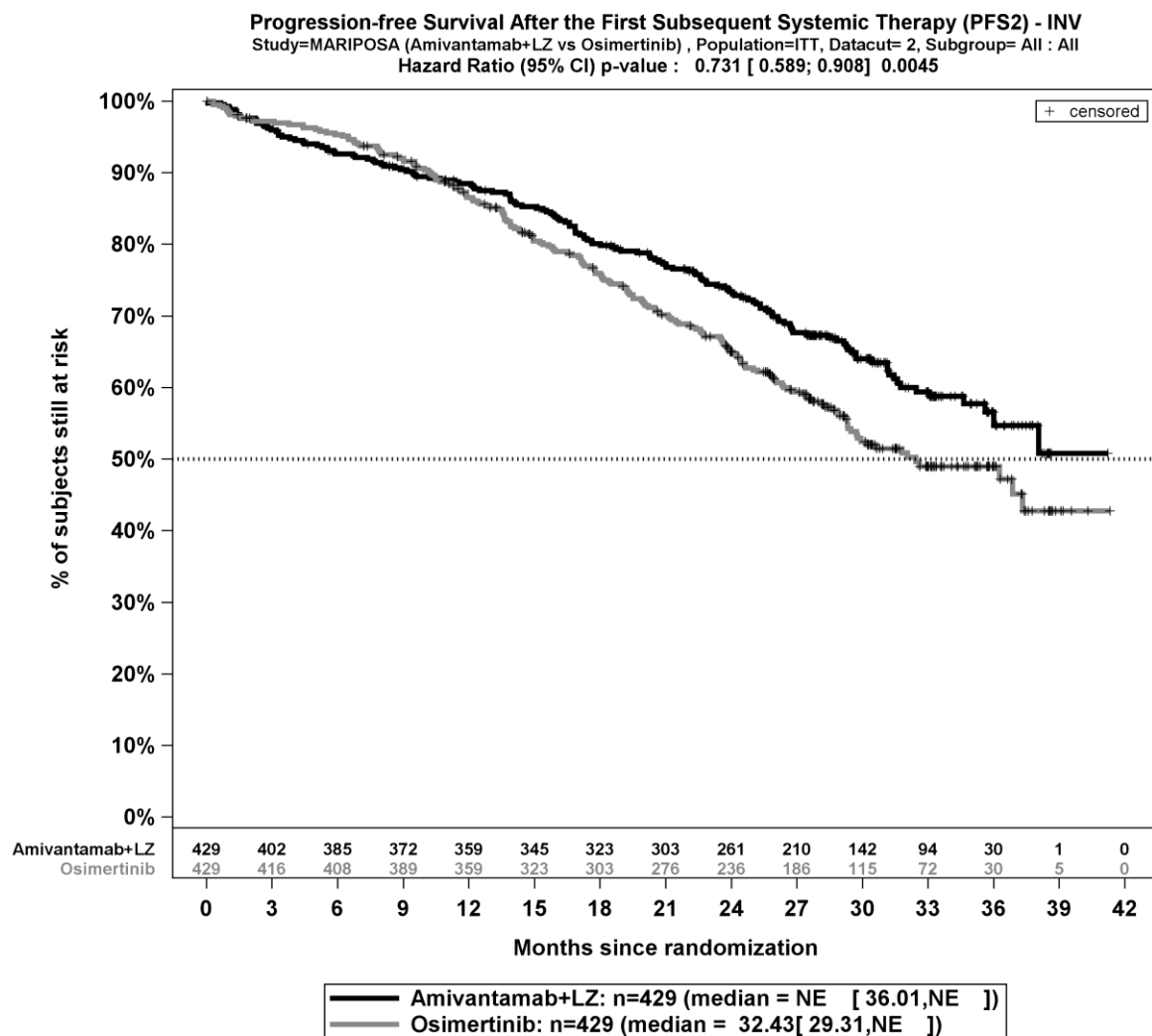


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Die Durchführung und Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt für alle patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Es werden die in Tabelle 4-93 aufgeführten Subgruppen herangezogen.

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

Tabelle 4-93 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Mortalität									
Gesamtüberleben (OS)									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität									
Zeit bis zur symptomatischen Progression									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
NSCLC-SAQ									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
EQ-5D VAS									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
PGIS									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Verträglichkeit									
Jegliche UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•

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

Endpunkt Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Schwerwiegende UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen (Gesamtrate, signifikante SOC und PT)									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
UE, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen (Gesamtrate, signifikante SOC und PT)									
MARIPOSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; kg: Kilogramm; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-94 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Ergebnisse der Interaktionstests sind für die Studie MARIPOSA zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Zeit bis zur symptomatischen Progression
- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- NSCLC-SAQ
- EQ-5D VAS
- PGIS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunkte OS und Zeit bis zur symptomatischen Progression werden die p-Interaktionsterme basierend auf dem Hazard-Ratio (HR) mittels eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet und präsentiert. Für die patientenberichteten Endpunkte und die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die p-Interaktionsterme basierend auf dem relativen Risiko (RR) mittels eines Poisson Regressionsmodells berechnet und präsentiert. Die Berechnungen der binären Effektschätzer für die Subgruppen werden mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse werden Interaktionstests für den jeweiligen Schweregrad für die Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse, für die signifikanten SOC und signifikante PT sowie für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse innerhalb der Safety-Population aufgeführt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (HR bzw. RR-basierter p-Wert der Interaktionstests $< 0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-G werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.3 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-94: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Alter (<65 Jahre vs., 65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Mortalität									
Gesamtüberleben (OS) ^a									
MARIPOSA	0,0002	0,5506	0,9443	0,2328	0,7032	0,2541	0,2137	0,571	0,5668
Morbidität									
Zeit bis zur symptomatischen Progression ^a									
MARIPOSA	0,0171	0,5606	0,6164	0,8092	0,6683	0,9449	0,1997	0,4341	0,4089
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,5296	0,6827	0,5787	0,2288	0,5679	0,6584	0,8981	0,9536	0,5338
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,6262	0,8114	0,5156	0,2996	0,7373	0,6466	0,2256	0,9170	0,5859
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,9966	0,8615	0,7019	0,9935	0,8330	0,2231	0,5299	0,9796	NA
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,7487	0,9063	0,6285	0,4354	0,7389	0,7475	0,6543	0,5232	0,9881
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,7916	0,4727	0,1498	0,6576	0,1529	0,9564	0,5868	0,7279	0,3288
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									

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

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre vs., 65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
MARIPOSA	0,5287	0,2122	0,5730	0,6115	0,3549	0,6161	0,4141	0,8253	0,8983
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,3354	0,6958	0,7275	0,2523	0,4365	0,4085	0,7632	0,2975	NA
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,4759	0,4697	0,7600	0,9269	0,8302	0,8339	0,7170	0,8613	0,3499
NSCLC-SAQ – Husten – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 0,3									
MARIPOSA	0,6605	0,1840	0,7835	0,0640	0,6101	0,4224	0,7083	0,7661	0,9430
NSCLC-SAQ – Schmerz – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 0,3									
MARIPOSA	0,0152	0,5671	0,4333	0,2979	0,6966	0,1027	0,1655	0,4517	NA
NSCLC-SAQ – Dyspnoe – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 0,3									
MARIPOSA	0,8296	0,4330	0,7566	0,8518	0,8719	0,6791	0,7741	0,8698	NA
NSCLC-SAQ – Fatigue – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 0,3									
MARIPOSA	0,7624	0,6932	0,4060	0,6052	0,5322	0,8805	0,5276	0,5451	0,6337
NSCLC-SAQ – Appetitverlust – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 0,3									
MARIPOSA	0,3747	0,7483	0,5634	0,7917	0,5041	0,9722	0,9025	0,6045	0,2284
NSCLC-SAQ – Gesamtscore – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3									
MARIPOSA	0,7620	0,6057	0,6873	0,0323	0,5964	0,7362	0,4812	0,8104	0,2608
EQ-5D VAS Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15									
MARIPOSA	0,0837	0,1160	0,8005	0,5163	0,3452	0,5818	0,7160	0,6767	0,7917

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

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre vs., 65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
PGIS Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1									
MARIPOSA	0,8005	0,8891	0,1699	0,0859	0,8712	0,9028	0,6772	0,1022	NA
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand - Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,1981	0,1767	0,9003	0,4988	0,5324	0,2194	0,8001	0,9720	0,6074
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,2049	0,9986	0,7693	0,8620	0,6652	0,5774	0,0689	0,3548	0,6114
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,0153	0,6867	0,8936	0,1554	0,1256	0,6122	0,4689	0,2164	NA
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,7045	0,1400	0,8875	0,3008	0,6527	0,5200	0,6811	0,7775	0,2677
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,3419	0,4216	0,5494	0,4033	0,7679	0,9736	0,5377	0,5617	NA
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion - Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10									
MARIPOSA	0,9772	0,6152	0,7637	0,4080	0,7911	0,9218	0,0975	0,8364	NA

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

Endpunkt								
Studie	Alter (<65 Jahre vs., 65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)
Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)								
a: Für die Endpunkte OS und Zeit bis zur symptomatischen Progression werden die p-Interaktionsterme basierend auf dem Hazard-Ratio (HR) berechnet und präsentiert. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die p-Interaktionsterme basierend auf dem relativen Risiko (RR) berechnet und präsentiert. n.d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt NA: In keiner der Subgruppen des Merkmals sind mindestens 10 Ereignisse aufgetreten. Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; kg: Kilogramm; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity								

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

Tabelle 4-95: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Verträglichkeit für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Verträglichkeit Hauptebenen ^a										
Jegliche unerwünschten Ereignisse										
MARIPOSA	0,9266	0,9699	0,9588	0,9677	0,9975	0,9562	0,9889	0,9450	0,9312	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
MARIPOSA	0,1220	0,7561	0,6487	0,4644	0,4548	0,7721	0,1549	0,2904	0,6039	
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)										
MARIPOSA	0,8115	0,9639	0,2932	0,6525	0,6538	0,0633	0,2480	0,6630	0,4666	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen										
MARIPOSA	0,1736	0,6792	0,3407	0,8715	0,5319	0,3750	0,3065	0,8750	0,9396	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen										
MARIPOSA	0,0555	0,9168	0,5632	0,2202	0,5437	0,6564	0,8337	0,7249	0,0767	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^a										
Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse										
MARIPOSA	0,8150	0,5849	0,5998	0,9014	0,4534	0,5380	0,7655	0,3658	0,7931	
Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse										
MARIPOSA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkt									
Studie	Alter ((<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter ((<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht ((Männlich, weiblich)	Gewicht ((<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline ((0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese ((Ja, nein)	Art der Mutation ((EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher ((Ja, nein)	Abstammung ((Asiatisch, nicht asiatisch)
Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3)									
MARIPOSA	0,5774	0,3867	0,3134	0,6305	0,6274	0,2045	0,6373	0,6667	0,4213
Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse									
MARIPOSA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse									
MARIPOSA	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3)									
MARIPOSA	1,0000	NA	1,0000	NA	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse									
MARIPOSA	0,9988	0,6982	0,6111	0,1054	0,6833	0,0464	0,4175	0,3970	0,1147
Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse									
MARIPOSA	0,9988	0,6982	0,6111	0,1054	0,6833	0,0464	0,4175	0,3970	0,1147
Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3)									
MARIPOSA	NA	NA	NA	0,0910	0,2102	NA	NA	NA	NA
Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse									
MARIPOSA	0,8066	0,7451	0,4205	0,9609	0,8866	0,9355	0,7705	0,5664	0,1670
Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse									
MARIPOSA	0,4268	0,9332	0,1924	0,3180	0,0470	0,9167	0,1637	0,8228	0,0962

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

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥ 80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3)									
MARIPOSA	0,2594	0,9552	0,1944	0,6939	0,0832	0,8630	0,1950	0,3530	0,1904
Signifikante SOC ^a									
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4014	0,7086	0,8759	0,8391	0,3653	0,9375	0,9918	0,7167	0,9053
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))									
MARIPOSA	0,0961	0,0227	0,3869	0,9985	0,6778	0,1278	0,6367	0,2633	0,1025
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,1685	0,6133	0,4796	0,9070	0,6880	0,7892	0,5822	0,8960	0,8618
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4277	0,6201	0,0695	0,4759	0,5586	0,3279	0,3182	0,9516	0,2282
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))									
MARIPOSA	0,8937	0,8672	0,0386	0,1753	0,5564	0,0805	0,2578	0,8004	0,0913
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,5184	0,8073	0,9534	0,9025	0,8614	0,9400	0,9715	0,8913	0,7209
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwerwiegende unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,3454	0,7731	0,3785	0,5975	0,6852	0,1618	0,6271	0,9668	0,6510

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

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
MARIPOSA	0,4252	0,2663	0,2108	0,3348	0,1431	0,5070	0,3169	0,7434	0,9652
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,5224	0,8490	0,5629	0,7054	0,9503	0,7170	0,2805	0,9781	0,5115
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)									
MARIPOSA	0,3224	0,7936	0,6507	0,5101	0,8267	0,0796	0,2338	0,6413	0,6371
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
MARIPOSA	0,4387	0,4699	0,9441	0,1145	0,9031	0,6693	0,7838	0,2440	0,9524
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,1193	0,5498	0,9401	0,8794	0,4565	0,5852	0,0676	0,4835	0,7860
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
MARIPOSA	0,7693	0,5077	0,3103	0,1688	0,9923	0,9158	0,7728	0,0174	0,4079
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,0703	0,5571	0,4294	0,6790	0,6564	0,4440	0,7876	0,6569	0,1727
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)									
MARIPOSA	0,8308	0,6655	0,8776	0,8649	0,8526	0,5707	0,0703	0,2053	0,9748
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
MARIPOSA	0,9742	0,9144	0,6550	0,5683	0,2140	0,5556	0,0102	0,3945	0,5776

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

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Untersuchungen (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,1396	0,5041	0,7852	0,8398	0,3862	0,3382	0,8726	0,8036	0,1645
Untersuchungen (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
MARIPOSA	0,5315	0,1624	0,4331	0,8731	0,8687	0,7640	0,3023	0,5402	0,5554
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,3685	0,7373	0,4934	0,8777	0,6072	0,7542	0,5366	0,5561	0,5961
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4931	0,2598	0,5585	0,7264	0,9604	0,8202	0,8598	0,8731	0,4197
Gefäßerkrankungen (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7860	0,6468	0,4910	0,9150	0,5478	0,8420	0,8338	0,4675	0,1502
Gefäßerkrankungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7608	0,6804	0,0702	0,6293	0,1510	0,3778	0,1433	0,3773	0,7029
Gefäßerkrankungen (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
MARIPOSA	0,7313	0,4154	0,0906	0,6132	0,5695	0,4581	0,3209	0,7220	0,5740
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,1587	0,4586	0,8090	0,5921	0,7323	0,5683	0,5205	0,7730	0,2211
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,6284	0,1173	0,7708	0,0642	0,6863	0,4446	0,9463	0,8369	0,9920

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

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7152	0,3975	0,2691	0,7852	0,5643	0,9818	0,6859	0,5563	0,7071
Signifikante PT ^a									
Ausschlag (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,5743	0,3715	0,7547	0,7353	0,3512	0,4360	0,6474	0,4125	0,6314
Dermatitis akneiform (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,8211	0,5630	0,5090	0,1480	0,8573	0,8445	0,4873	0,3961	0,3198
Pruritus (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,2801	0,6758	0,9461	0,3098	0,2208	0,7364	0,1093	0,0649	0,0017
Hautfissuren (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4754	0,2765	0,6149	0,0212	0,4856	0,8488	0,7332	0,9656	0,4772
Hautulkus (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,0806	0,1914	0,3023	0,4839	0,7846	0,8775	0,0809	0,6051	0,8730
Ausschlag makulo-papulös (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,9988	0,0710	0,9289	0,3147	0,9378	0,3202	0,6729	0,5779	0,4208
Hautläsion (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,9064	0,5048	0,7107	0,8529	0,3826	0,3188	0,7564	0,0385	0,2121

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

Endpunkt	Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Akne (jegliche unerwünschten Ereignisse)										
MARIPOSA	0,6922	0,4135	0,3817	0,2202	0,53	0,0074	0,065	0,6708	0,2353	
Erythem (jegliche unerwünschten Ereignisse)										
MARIPOSA	0,4627	0,1045	0,3717	0,1251	0,1461	0,0824	0,8389	0,7052	0,1324	
Paronychie (jegliche unerwünschten Ereignisse)										
MARIPOSA	0,0164	0,5170	0,1328	0,7178	0,9960	0,4782	0,3350	0,4739	0,5986	
Konjunktivitis (jegliche unerwünschten Ereignisse)										
MARIPOSA	0,0027	0,0627	0,0746	0,0668	0,1038	0,4673	0,6685	0,9996	0,8173	
Follikulitis (jegliche unerwünschten Ereignisse)										
MARIPOSA	0,2302	0,1584	0,9266	0,6512	0,9472	0,7337	0,0874	0,0189	0,4935	
Ausschlag pustulös (jegliche unerwünschten Ereignisse)										
MARIPOSA	0,9499	1,0000	0,9261	0,1411	0,4902	0,5496	0,9519	0,6090	0,2929	
Zellulitis (jegliche unerwünschten Ereignisse)										
MARIPOSA	0,7921	0,5894	0,884	0,858	0,5623	0,8077	0,371	0,3561	0,0493	
Diarrhö (jegliche unerwünschten Ereignisse)										
MARIPOSA	0,0444	0,0230	0,5501	0,6351	0,0794	0,2519	0,6783	0,8577	0,7278	
Obstipation (jegliche unerwünschten Ereignisse)										
MARIPOSA	0,1281	0,5405	0,4704	0,2876	0,0080	0,9231	0,7402	0,2241	0,7838	

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Studie									
Stomatitis (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7352	0,7103	0,7759	0,0447	0,5193	0,9157	0,6862	0,3186	0,0015
Übelkeit (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,0692	0,0405	0,0618	0,0575	0,416	0,6299	0,8188	0,3719	0,1266
Erbrechen (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,1011	0,6240	0,3641	0,1709	0,6541	0,6647	0,3410	0,9092	0,7376
Hämorrhoiden (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,8705	0,8291	0,1281	0,0958	0,0304	0,8577	0,4953	0,8346	0,3506
Zahnfleischbluten (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,1660	0,6512	0,0234	0,1194	0,0287	0,6708	0,0845	0,0103	0,3522
Ödem peripher (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,1207	0,7255	0,5034	0,7196	0,7776	0,7701	0,7420	0,7262	0,4162
Asthenie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,9003	0,8168	0,4481	0,4020	0,4231	0,4628	0,1010	0,5514	0,2642
Ermüdung (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7747	0,3884	0,1561	0,3926	0,6784	0,1704	0,7754	0,0563	0,0657
Schleimhautentzündung (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,6940	0,0863	0,3943	0,4919	0,9820	0,6037	0,8521	0,3459	0,4409

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

Endpunkt	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Studie									
Periphere Schwellung (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,6281	0,1790	0,0615	0,3830	0,1962	0,4292	0,1352	0,4918	0,9324
Ödem (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,1465	0,2068	0,0991	0,6413	0,0856	0,6352	0,1782	0,2528	0,4830
Hypoalbuminämie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,9249	0,1418	0,2586	0,1359	0,6055	0,8564	0,0931	0,7098	0,8742
Appetit vermindert (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,0143	0,1432	0,8030	0,8884	0,2179	0,3406	0,1942	0,1569	0,1640
Hypokalzämie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,8907	0,7902	0,0053	0,6217	0,3792	0,8203	0,1152	0,4144	0,2982
Hypokaliämie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,9496	0,2176	0,3293	0,6383	0,0344	0,8315	0,1198	0,2205	0,667
Hypomagnesiämie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,5956	0,0715	0,8377	0,3964	0,8512	0,9553	0,6866	0,3576	0,1631
Hypoproteinämie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,1057	0,2424	0,0457	0,3210	0,3548	0,6720	0,9718	0,1252	0,2468
Hyperamylasämie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	NA	1,0000	NA	0,4649	NA	NA	0,4346	NA	0,1094

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

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Hyperurikämie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4183	NA	0,2369	0,076	0,8266	0,9856	0,0289	0,3107	0,4152
Sturz (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,9514	0,4674	0,3582	0,3409	0,0191	0,2963	0,5911	0,7600	0,5416
Alaninaminotransferase erhöht (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7526	0,7312	0,3200	0,5753	0,1585	0,9718	0,4723	0,9428	0,2094
Aspartataminotransferase erhöht (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,9089	0,8073	0,4648	0,3590	0,3288	0,8604	0,6678	0,5861	0,1858
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,6667	0,7351	0,8581	0,5049	0,6059	0,919	0,3206	0,7103	0,1195
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4701	0,3981	0,5819	0,5016	0,9632	0,2043	0,4777	0,3986	0,1325
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,5364	0,6385	0,2075	0,5621	0,4910	0,5209	0,2373	0,2605	0,7692
Kreatinin im Blut erhöht (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,0583	0,075	0,1959	0,353	0,4257	0,4535	0,2422	0,7140	0,2781
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,9992	0,0529	0,7968	0,6298	0,9436	0,2614	0,6492	0,5065	0,9242

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

Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Lipase erhöht (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	NA	1,0000	NA	0,0768	NA	NA	NA	0,1225	0,6280
Lungenembolie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,9157	0,8193	0,7970	0,6001	0,7197	0,2956	0,7348	0,4709	0,5633
Epistaxis (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,8090	0,2087	0,0649	0,3462	0,3673	0,1543	0,1351	0,8569	0,7070
Muskelspasmen (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,0895	0,4274	0,2451	0,4371	0,7758	0,5952	0,4730	0,3696	0,5185
Schmerz in einer Extremität (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,8576	0,2287	0,5329	0,1455	0,6536	0,3586	0,9922	0,2514	0,2003
Myalgie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,5837	0,7224	0,8014	0,9175	0,6105	0,6089	0,6369	0,6311	0,9619
Muskuläre Schwäche (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,0491	0,1078	0,0871	0,3799	0,9582	0,5818	0,1757	0,1298	0,427
Parästhesie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4740	0,0629	0,0382	0,8201	0,3568	0,8843	0,651	0,0010	0,4224
Schwindelgefühl (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4586	0,2250	0,8382	0,3130	0,6555	0,1835	0,9358	0,8988	0,4126

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

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Periphere Neuropathie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7532	0,4074	0,0015	0,2371	0,7503	0,6733	0,4979	0,2827	0,1124
Hypästhesie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,6543	0,4214	0,7991	0,1382	0,8450	0,6791	0,5591	0,5650	0,4726
Periphere sensorische Neuropathie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4183	0,5764	0,7845	0,1052	0,9648	0,7929	0,0795	0,4337	0,0600
Leukopenie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4385	0,8086	0,6651	0,2048	0,2251	0,7971	0,2319	0,4482	0,6434
Neutropenie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,9737	0,1731	0,5482	0,7807	0,4983	0,9272	0,9237	0,0541	0,3517
Tiefe Venenthrombose (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,6892	0,2579	0,1354	0,5814	0,0863	0,7938	0,7580	0,7848	0,2776
Hypotonie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7151	0,2101	0,8828	0,5137	0,8425	0,8174	0,9176	0,8596	0,3915
Venenthrombose einer Extremität (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7624	0,4952	0,8772	0,2371	0,3384	0,0611	0,2180	0,6609	0,2636
Trockenes Auge (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4022	0,2243	0,8224	0,2448	0,5458	0,8198	0,1760	0,9074	0,5492

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

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Blepharitis (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,0650	0,3966	0,2739	0,0472	0,8987	0,0679	0,4057	0,1017	0,9731
Keratitis (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	NA	0,1697	0,7020	0,5575	NA	NA	0,1828	0,4256	NA
Hämaturie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7468	0,7803	0,9076	0,0339	0,9504	0,0755	0,9379	0,7744	0,9750
Dysurie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,7938	0,2351	0,2268	0,1419	0,7738	0,7813	0,7932	0,5446	0,5633
Hyperbilirubinämie (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,4670	0,6966	0,6951	0,6615	0,8585	0,9072	0,7642	0,6297	0,8353
Krebsschmerzen (jegliche unerwünschten Ereignisse)									
MARIPOSA	0,6160	0,2926	0,5495	1,0000	0,8836	0,6599	NA	0,6636	0,6557
Lungenembolie (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)									
MARIPOSA	0,3241	0,5939	0,5713	0,8966	0,1215	0,8208	0,7183	0,6835	0,4036
Tiefe Venenthrombose (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)									
MARIPOSA	NA	0,1849	NA	0,3767	0,5554	0,4941	NA	NA	NA
Ausschlag (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
MARIPOSA	0,8395	0,3846	0,7377	0,3931	0,9729	0,5416	0,9574	0,8920	0,8460

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

Endpunkt									
Studie	Alter (<65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	Alter (<75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	Geschlecht (Männlich, weiblich)	Gewicht (<80 kg, ≥ 80 kg)	ECOG-Status zur Baseline (0, 1)	Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, nein)	Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub)	Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, nein)	Abstammung (Asiatisch, nicht asiatisch)
Paronychie (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))									
MARIPOSA	0,1614	0,4221	0,6967	0,3976	0,0453	0,2495	0,6358	0,2207	0,0792
Lungenembolie (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))									
MARIPOSA	0,3168	0,7470	0,7357	0,8424	0,1466	0,4116	0,7352	0,2063	0,4738
Dyspnoe (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))									
MARIPOSA	0,8995	0,14	0,3854	0,2438	0,2147	0,621	0,2194	0,4283	0,3984
Alaninaminotransferase erhöht (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))									
MARIPOSA	0,2853	0,0421	0,8076	0,8539	0,8423	0,2236	0,5618	0,744	0,6723
Hypokaliämie (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))									
MARIPOSA	NA	0,0542	0,8064	0,4959	0,5097	NA	0,76	0,474	0,4721
Tiefe Venenthrombose (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))									
MARIPOSA	NA	0,1849	NA	0,3802	0,2085	NA	NA	NA	NA
a: Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die p-Interaktionsterme basierend auf dem relativen Risiko (RR) berechnet und präsentiert. n.d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt NA: In keiner der Subgruppen des Merkmals sind mindestens 10 Ereignisse aufgetreten. Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm Quelle: (83)									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

4.3.1.3.3.1 Subgruppenanalysen – Gesamtüberleben

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamtpopulation						
Gesamtpopulation	142/429 (33,1%)	NA [NA; NA]	177/429 (41,3%)	37,32 [32,53; NA]	0,77 [0,62; 0,96] p=0,0189	0,0185
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0002						
<65	59/235 (25,1%)	NA [NA; NA]	102/237 (43,0%)	36,86 [30,62; NA]	0,51 [0,37; 0,70] p<0,0001	<0,0001
≥65	83/194 (42,8%)	36,01 [30,42; NA]	75/192 (39,1%)	37,32 [34,37; NA]	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2698	0,2693
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); vs.: versus. Quelle: (83)						

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0002. In der Kategorie <65 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,51 [0,37; 0,70]; $p<0,0001$). In der Kategorie ≥ 65 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,19 [0,87; 1,63]; $p=0,2698$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

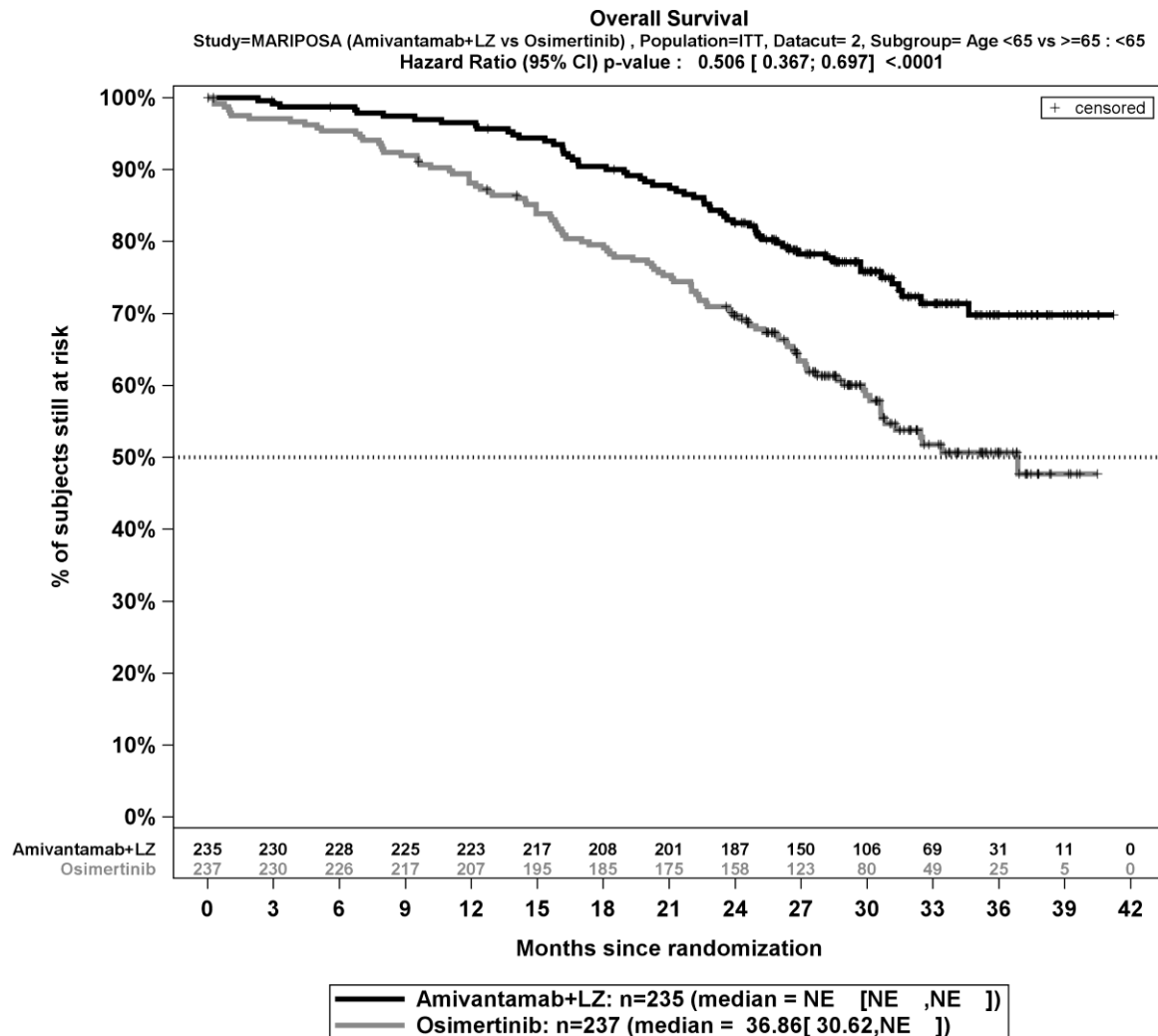


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)*, Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie <65 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

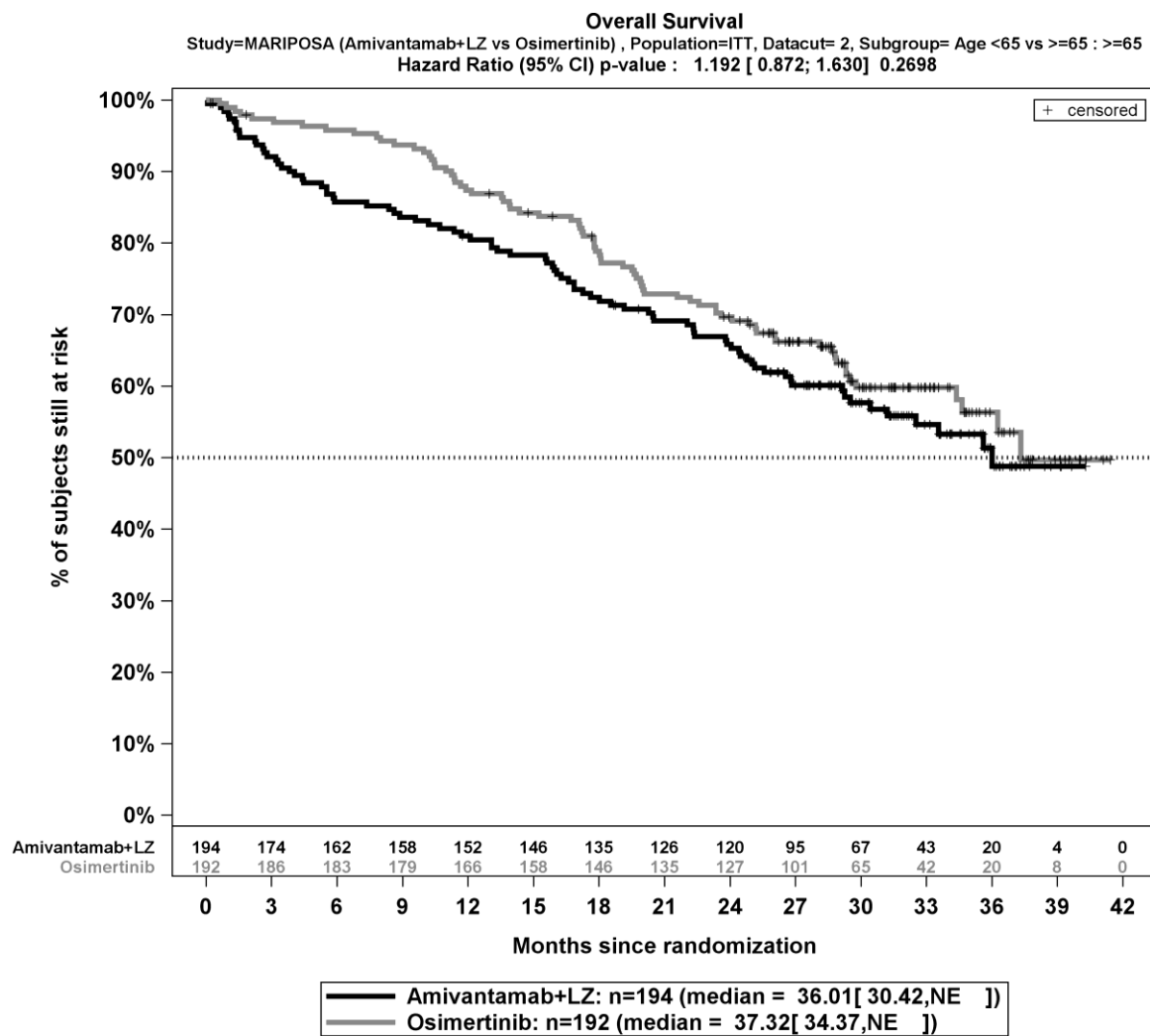


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)*, Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie ≥ 65 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

4.3.1.3.3.2 Subgruppenanalysen – Morbidität

Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib + Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression, Subgruppe: Gesamtpopulation						
Gesamtpopulation	86/429 (20,0%)	NA [NA; NA]	137/429 (31,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,46; 0,79] p=0,0002	0,0002
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0171						
<65	44/235 (18,7%)	NA [NA; NA]	85/237 (35,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,31; 0,64] p<0,0001	<0,0001
≥65	42/194 (21,6%)	NA [NA; NA]	52/192 (27,1%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,58; 1,31] p=0,5180	0,5176
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; vs.: versus. Quelle: (83)						

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0171. In der Kategorie <65 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,45 [0,31; 0,64]; $p < 0,0001$). In der Kategorie ≥ 65 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,87 [0,58; 1,31]; $p = 0,5180$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

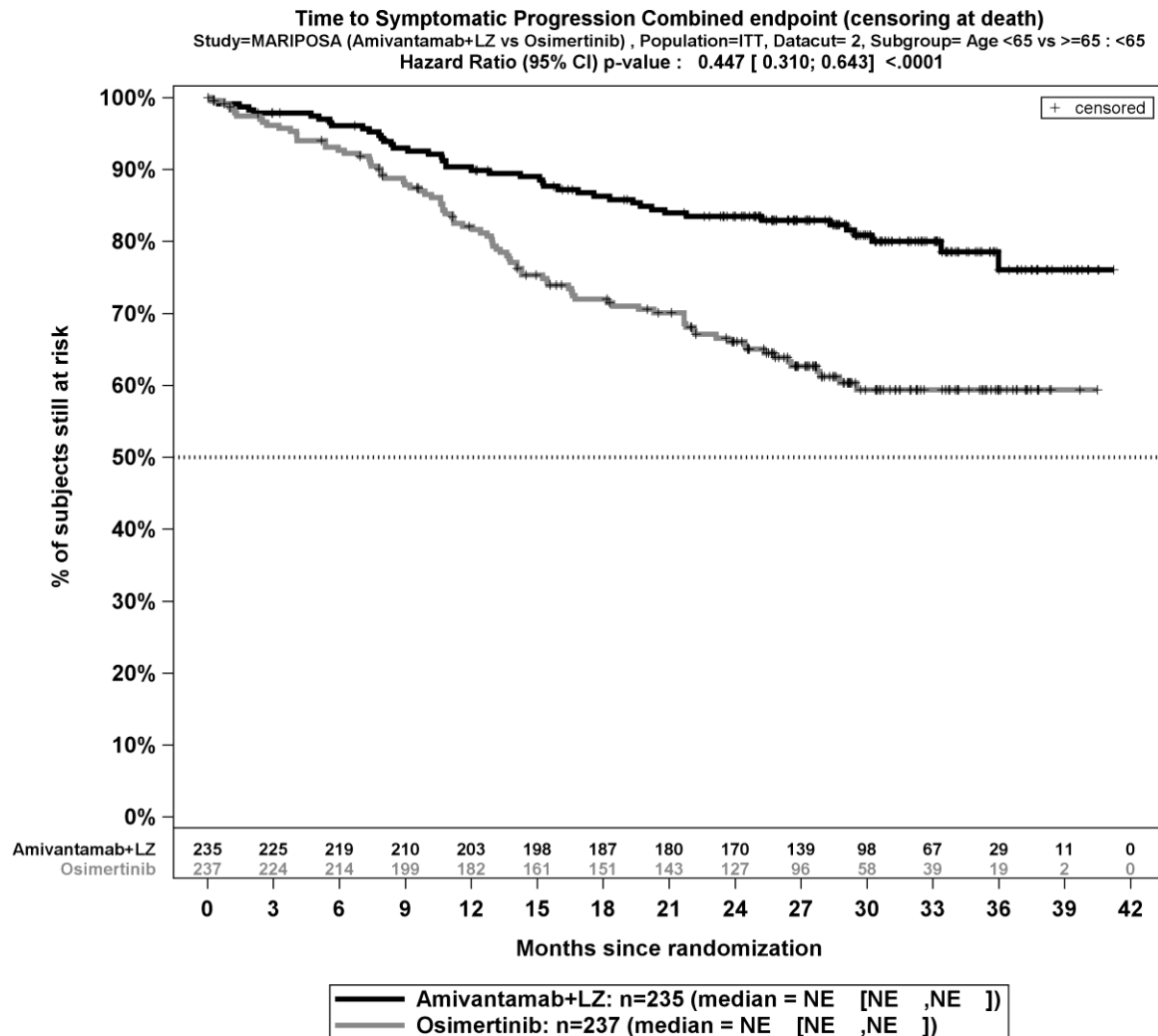


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie <65 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

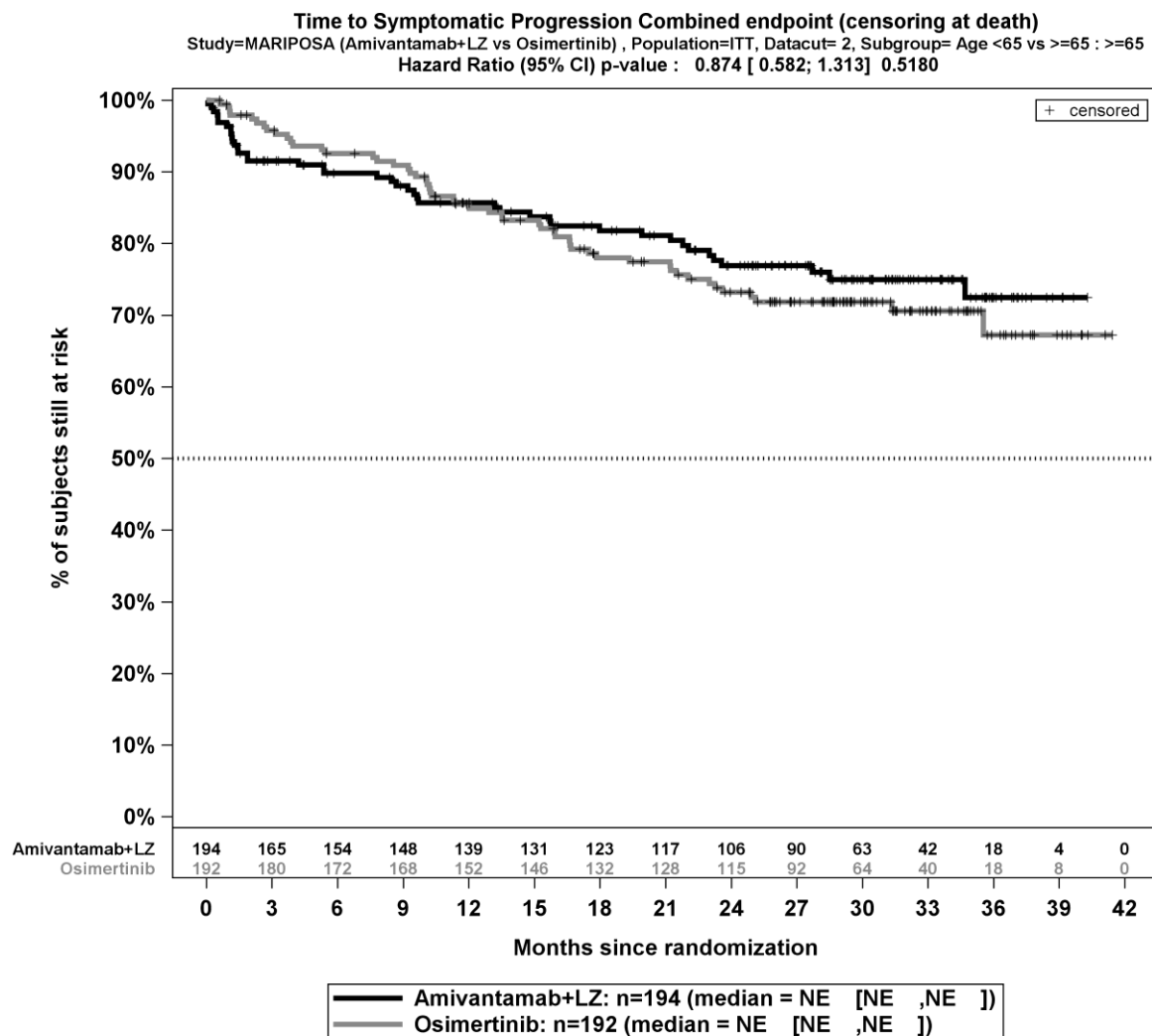


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie ≥ 65 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

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

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *NSCLC-SAQ* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6					
Gesamtpopulation	54/429 (12,6%)	59/429 (13,8%)	0,91 [0,61; 1,34] p=0,6185	0,92 [0,65; 1,29] p=0,6198	-1,20% [-5,70%; 3,40%] p=0,6196
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0152					
<65	34/235 (14,5%)	24/237 (10,1%)	1,50 [0,86; 2,62] p=0,1513	1,43 [0,88; 2,33] p=0,1539	4,30% [-1,60%; 10,30%] p=0,1502
≥ 65	20/194 (10,3%)	35/192 (18,2%)	0,52 [0,29; 0,93] p=0,0262	0,57 [0,34; 0,94] p=0,0291	-7,90% [-14,90%; -1,00%] p=0,0253
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 3					
Gesamtpopulation	41/429 (9,6%)	50/429 (11,7%)	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3171	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3176	-2,10% [-6,20%; 2,00%] p=0,3164
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 3, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0323					
<80	38/376 (10,1%)	37/368 (10,1%)	1,01 [0,62; 1,62] p=0,9812	1,00 [0,65; 1,54] p=0,9812	0,10% [-4,30%; 4,40%] p=0,9812
≥ 80	3/53 (5,7%)	13/61 (21,3%)	0,22 [0,06; 0,83] p=0,0169	0,27 [0,08; 0,88] p=0,0304	-15,70% [-27,70%; -3,60%] p=0,0107

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%- KI] p-Wert ^b	RR [95%- KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0152. In der Kategorie <65 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,43 [0,88; 2,33]; $p=0,1539$). In der Kategorie ≥ 65 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,57 [0,34; 0,94]; $p=0,0291$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 3* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0323. In der Kategorie <80 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,00 [0,65; 1,54]; $p=0,9812$). In der Kategorie ≥ 80 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,27 [0,08; 0,88]; $p=0,0304$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10					
Gesamtpopulation	88/429 (20,5%)	94/429 (21,9%)	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6195	0,94 [0,72; 1,21] p=0,6188	-1,40% [-6,80%; 4,10%] p=0,6187
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0153					
<65	50/235 (21,3%)	37/237 (15,6%)	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1129	1,36 [0,93; 2,00] p=0,1149	5,70% [-1,30%; 12,60%] p=0,1117
≥ 65	38/194 (19,6%)	57/192 (29,7%)	0,58 [0,36; 0,92] p=0,0214	0,66 [0,46; 0,94] p=0,0231	-10,10% [-18,60%; -1,60%] p=0,0205
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0153. In der Kategorie <65 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,36 [0,93; 2,00]; $p=0,1149$). In der Kategorie ≥ 65 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,66 [0,46; 0,94]; $p=0,0231$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.3.4 Subgruppenanalysen – Verträglichkeit

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse					
Gesamtpopulation	13/421 (3,1%)	13/428 (3,0%)	1,03 [0,47; 2,25] p=0,9447	1,03 [0,48; 2,20] p=0,9447	0,10% [-2,20%; 2,40%] p=0,9445
Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0464					
Nein	3/249 (1,2%)	8/255 (3,1%)	0,38 [0,10; 1,44] p=0,1381	0,38 [0,10; 1,43] p=0,1539	-1,90% [-4,50%; 0,60%] p=0,1348
Ja	10/172 (5,8%)	5/173 (2,9%)	2,07 [0,69; 6,20] p=0,1837	2,01 [0,70; 5,76] p=0,1931	2,90% [-1,40%; 7,20%] p=0,1823
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschter Ereignisse* in der Analyse der Subgruppe *Hirnmetastasen in der Anamnese* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0464. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,38 [0,10; 1,43]; p=0,1539). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,01 [0,70; 5,76]; p=0,1931). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

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

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse					
Gesamtpopulation	13/421 (3,1%)	13/428 (3,0%)	1,03 [0,47; 2,25] p=0,9447	1,03 [0,48; 2,20] p=0,9447	0,10% [-2,20%; 2,40%] p=0,9445
Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0464					
Nein	3/249 (1,2%)	8/255 (3,1%)	0,38 [0,10; 1,44] p=0,1381	0,38 [0,10; 1,43] p=0,1539	-1,90% [-4,50%; 0,60%] p=0,1348
Ja	10/172 (5,8%)	5/173 (2,9%)	2,07 [0,69; 6,20] p=0,1837	2,01 [0,70; 5,76] p=0,1931	2,90% [-1,40%; 7,20%] p=0,1823
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* in der Analyse der Subgruppe *Hirnmetastasen in der Anamnese* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0464. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,38 [0,10; 1,43]; p=0,1539). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,01 [0,70; 5,76]; p=0,1931). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

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

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschten Ereignisse					
Gesamtpopulation	47/421 (11,2%)	16/428 (3,7%)	3,28 [1,82; 5,90] $p < 0,0001$	3,00 [1,73; 5,20] $p < 0,0001$	7,40% [3,90%; 10,90%] $p < 0,0001$
Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: $p = 0,0470$					
0	10/138 (7,2%)	8/149 (5,4%)	1,38 [0,53; 3,60] $p = 0,5130$	1,35 [0,55; 3,32] $p = 0,5140$	1,90% [-3,80%; 7,50%] $p = 0,5142$
1	37/283 (13,1%)	8/279 (2,9%)	5,09 [2,33; 11,15] $p < 0,0001$	4,56 [2,16; 9,62] $p < 0,0001$	10,20% [5,80%; 14,60%] $p < 0,0001$
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-Status zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0470. In der Kategorie *0* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,35 [0,55; 3,32]; $p=0,5140$). In der Kategorie *1* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (4,56 [2,16; 9,62]; $p<0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

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

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)*, auf SOC Ebene für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))					
Gesamtpopulation	129/421 (30,6%)	7/428 (1,6%)	26,89 [12,30; 58,80] p<0,0001	18,81 [8,89; 39,80] p<0,0001	29,00% [24,50%; 33,60%] p<0,0001
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0227					
<75	118/372 (31,7%)	4/376 (1,1%)	43,20 [15,75; 118,52] p<0,0001	29,82 [11,12; 79,93] p<0,0001	30,70% [25,80%; 35,50%] p<0,0001
≥ 75	11/49 (22,4%)	3/52 (5,8%)	4,73 [1,23; 18,15] p=0,0158	3,89 [1,15; 13,12] p=0,0285	16,70% [3,40%; 30,00%] p=0,0139
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))					
Gesamtpopulation	116/421 (27,6%)	43/428 (10,0%)	3,39 [2,32; 4,96] p<0,0001	2,75 [1,99; 3,79] p<0,0001	17,60% [12,40%; 22,70%] p<0,0001
Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0386					
Weiblich	76/268 (28,4%)	18/250 (7,2%)	5,10 [2,95; 8,83] p<0,0001	3,94 [2,43; 6,39] p<0,0001	21,20% [14,90%; 27,40%] p<0,0001
Männlich	40/153 (26,1%)	25/178 (14,0%)	2,17 [1,24; 3,78] p=0,0058	1,86 [1,19; 2,92] p=0,0069	12,10% [3,50%; 20,70%] p=0,0060

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

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/421 (14,7%)	31/428 (7,2%)	2,23 [1,41; 3,52] p=0,0005	2,03 [1,35; 3,04] p=0,0007	7,40% [3,30%; 11,60%] p=0,0004
Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0174					
Nein	46/292 (15,8%)	15/294 (5,1%)	3,48 [1,90; 6,38] p<0,0001	3,09 [1,76; 5,40] p<0,0001	10,70% [5,80%; 15,50%] p<0,0001
Ja	16/129 (12,4%)	16/134 (11,9%)	1,04 [0,50; 2,19] p=0,9088	1,04 [0,54; 1,99] p=0,9086	0,50% [-7,40%; 8,40%] p=0,9086
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))					
Gesamtpopulation	46/421 (10,9%)	7/428 (1,6%)	7,36 [3,30; 16,44] p<0,0001	6,69 [3,06; 14,62] p<0,0001	9,30% [6,10%; 12,60%] p<0,0001
Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0102					
EGFR-Exon-19-Del	36/253 (14,2%)	2/257 (0,8%)	21,15 [5,04; 88,86] p<0,0001	18,28 [4,45; 75,14] p<0,0001	13,50% [9,00%; 17,90%] p<0,0001
EGFR-Exon-21-L858R-Sub	10/168 (6,0%)	5/171 (2,9%)	2,10 [0,70; 6,28] p=0,1758	2,04 [0,71; 5,83] p=0,1855	3,00% [-1,40%; 7,40%] p=0,1753

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

Studie	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0227. In der Kategorie *<75* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (29,82 [11,12; 79,93]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *≥ 75* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (3,89 [1,15; 13,12]; $p = 0,0285$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0386. In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (3,94 [2,43; 6,39]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,86 [1,19; 2,92]; $p = 0,0069$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* in der Analyse der Subgruppe *Aktuell oder in Vergangenheit Raucher* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0174. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (3,09 [1,76; 5,40]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,04 [0,54; 1,99]; $p = 0,9086$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* in der Analyse der Subgruppe *Art der Mutation* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0102. In der Kategorie *EGFR-Exon-19-Del* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (18,28 [4,45; 75,14]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *EGFR-Exon-21-L858R-Sub* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,04 [0,71; 5,83]; $p = 0,1855$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

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

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *jegliche unerwünschten Ereignisse auf PT Ebene* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	103/421 (24,5%)	74/428 (17,3%)	1,54 [1,10; 2,14] p=0,0106	1,41 [1,08; 1,84] p=0,0116	7,10% [1,60%; 12,60%] p=0,0108
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0017					
Asiatisch	55/248 (22,2%)	56/250 (22,4%)	0,99 [0,65; 1,51] p=0,9525	0,99 [0,71; 1,37] p=0,9524	-0,20% [-7,50%; 7,10%] p=0,9524
Nicht asiatisch	48/171 (28,1%)	18/177 (10,2%)	3,45 [1,91; 6,22] p<0,0001	2,76 [1,68; 4,55] p<0,0001	17,90% [9,80%; 26,00%] p<0,0001
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	41/421 (9,7%)	23/428 (5,4%)	1,95 [1,14; 3,33] p=0,0136	1,83 [1,12; 2,97] p=0,0152	4,40% [0,90%; 7,90%] p=0,0134
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0212					
<80	36/369 (9,8%)	23/367 (6,3%)	1,62 [0,94; 2,79] p=0,0816	1,56 [0,94; 2,57] p=0,0845	3,50% [-0,40%; 7,40%] p=0,0806
≥80	5/52 (9,6%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [1,60%; 17,60%] p=0,0187

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	21/421 (5,0%)	5/428 (1,2%)	4,57 [1,70; 12,30] p=0,0011	4,26 [1,64; 11,07] p=0,0030	3,80% [1,50%; 6,10%] p=0,0011
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0385					
Nein	13/292 (4,5%)	5/294 (1,7%)	2,69 [0,95; 7,65] p=0,0538	2,62 [0,94; 7,25] p=0,0641	2,80% [0,00%; 5,50%] p=0,0532
Ja	8/129 (6,2%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,20% [2,00%; 10,40%] p=0,0035
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	19/421 (4,5%)	7/428 (1,6%)	2,81 [1,17; 6,75] p=0,0159	2,74 [1,16; 6,47] p=0,0213	2,90% [0,50%; 5,20%] p=0,0159
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0074					
Nein	10/249 (4,0%)	7/255 (2,7%)	1,48 [0,56; 3,96] p=0,4299	1,46 [0,57; 3,78] p=0,4324	1,30% [-1,90%; 4,40%] p=0,4301
Ja	9/172 (5,2%)	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20% [1,90%; 8,60%] p=0,0021

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	291/421 (69,1%)	127/428 (29,7%)	5,37 [4,00; 7,22] p<0,0001	2,33 [1,99; 2,73] p<0,0001	39,40% [33,20%; 45,60%] p<0,0001
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0164					
<65	181/233 (77,7%)	63/237 (26,6%)	9,61 [6,30; 14,66] p<0,0001	2,92 [2,34; 3,65] p<0,0001	51,10% [43,30%; 58,90%] p<0,0001
≥65	110/188 (58,5%)	64/191 (33,5%)	2,80 [1,84; 4,25] p<0,0001	1,75 [1,38; 2,21] p<0,0001	25,00% [15,30%; 34,70%] p<0,0001
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	49/421 (11,6%)	9/428 (2,1%)	6,07 [2,95; 12,51] p<0,0001	5,47 [2,73; 10,97] p<0,0001	9,50% [6,10%; 12,80%] p<0,0001
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0027					
<65	28/233 (12,0%)	9/237 (3,8%)	3,46 [1,59; 7,51] p=0,0010	3,17 [1,53; 6,56] p=0,0020	8,20% [3,40%; 13,10%] p=0,0009
≥65	21/188 (11,2%)	0/191 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,20% [6,70%; 15,70%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	28/421 (6,7%)	7/428 (1,6%)	4,25 [1,84; 9,83] p=0,0003	4,05 [1,79; 9,18] p=0,0008	5,00% [2,30%; 7,70%] p=0,0002
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0189					
Nein	18/292 (6,2%)	7/294 (2,4%)	2,69 [1,11; 6,55] p=0,0236	2,59 [1,10; 6,11] p=0,0298	3,80% [0,50%; 7,00%] p=0,0230
Ja	10/129 (7,8%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80% [3,10%; 12,40%] p=0,0010
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	23/421 (5,5%)	6/428 (1,4%)	4,08 [1,63; 10,19] p=0,0012	3,86 [1,60; 9,30] p=0,0027	4,00% [1,60%; 6,50%] p=0,0011
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0493					
Asiatisch	16/248 (6,5%)	6/250 (2,4%)	2,81 [1,08; 7,29] p=0,0280	2,69 [1,07; 6,76] p=0,0355	4,10% [0,50%; 7,60%] p=0,0273
Nicht asiatisch	7/171 (4,1%)	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [1,10%; 7,10%] p=0,0069

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	131/421 (31,1%)	195/428 (45,6%)	0,54 [0,41; 0,71] p<0,0001	0,68 [0,57; 0,81] p<0,0001	-14,40% [-20,90%; -8,00%] p<0,0001
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0230					
<75	105/372 (28,2%)	173/376 (46,0%)	0,46 [0,34; 0,63] p<0,0001	0,61 [0,50; 0,75] p<0,0001	-17,80% [-24,60%; -11,00%] p<0,0001
≥75	26/49 (53,1%)	22/52 (42,3%)	1,54 [0,70; 3,38] p=0,2818	1,25 [0,83; 1,89] p=0,2818	10,80% [-8,60%; 30,10%] p=0,2768
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0444					
≥65	72/188 (38,3%)	85/191 (44,5%)	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2208	0,86 [0,68; 1,09] p=0,2217	-6,20% [-16,10%; 3,70%] p=0,2192
<65	59/233 (25,3%)	110/237 (46,4%)	0,39 [0,27; 0,58] p<0,0001	0,55 [0,42; 0,71] p<0,0001	-21,10% [-29,50%; -12,60%] p<0,0001
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	128/421 (30,4%)	66/428 (15,4%)	2,41 [1,72; 3,37] p<0,0001	1,97 [1,51; 2,57] p<0,0001	15,00% [9,40%; 20,60%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0080					
1	82/283 (29,0%)	53/279 (19,0%)	1,74 [1,17; 2,58] p=0,0057	1,52 [1,13; 2,07] p=0,0064	10,00% [3,00%; 17,00%] p=0,0053
0	46/138 (33,3%)	13/149 (8,7%)	5,23 [2,68; 10,22] p<0,0001	3,82 [2,16; 6,76] p<0,0001	24,60% [15,50%; 33,70%] p<0,0001
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	125/421 (29,7%)	92/428 (21,5%)	1,55 [1,13; 2,13] p=0,0062	1,37 [1,09; 1,73] p=0,0067	8,10% [2,30%; 13,80%] p=0,0061
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0447					
<80	112/369 (30,4%)	88/367 (24,0%)	1,38 [1,00; 1,92] p=0,0521	1,27 [1,00; 1,61] p=0,0531	6,40% [0,00%; 12,80%] p=0,0513
≥80	13/52 (25,0%)	4/61 (6,6%)	4,75 [1,44; 15,65] p=0,0065	3,81 [1,32; 10,98] p=0,0132	18,40% [5,10%; 31,80%] p=0,0066
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0015					
Asiatisch	85/248 (34,3%)	79/250 (31,6%)	1,13 [0,78; 1,64] p=0,5259	1,08 [0,84; 1,39] p=0,5257	2,70% [-5,60%; 10,90%] p=0,5253
Nicht asiatisch	40/171 (23,4%)	13/177 (7,3%)	3,85 [1,98; 7,50] p<0,0001	3,19 [1,77; 5,74] p=0,0001	16,00% [8,60%; 23,50%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	98/421 (23,3%)	64/428 (15,0%)	1,74 [1,23; 2,47] p=0,0019	1,56 [1,18; 2,07] p=0,0021	8,40% [3,10%; 13,60%] p=0,0018
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0405					
<75	87/372 (23,4%)	62/376 (16,5%)	1,55 [1,07; 2,22] p=0,0183	1,42 [1,06; 1,90] p=0,0192	6,90% [1,20%; 12,60%] p=0,0178
≥75	11/49 (22,4%)	2/52 (3,8%)	7,24 [1,51; 34,60] p=0,0055	5,84 [1,36; 25,01] p=0,0175	18,60% [5,80%; 31,40%] p=0,0044
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	42/421 (10,0%)	10/428 (2,3%)	4,66 [2,30; 9,46] p<0,0001	4,29 [2,17; 8,46] p<0,0001	7,60% [4,40%; 10,80%] p<0,0001
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0304					
0	23/138 (16,7%)	2/149 (1,3%)	14,70 [3,40; 63,64] p<0,0001	12,42 [2,98; 51,69] p=0,0005	15,30% [8,80%; 21,80%] p<0,0001
1	19/283 (6,7%)	8/279 (2,9%)	2,44 [1,05; 5,67] p=0,0332	2,34 [1,04; 5,26] p=0,0394	3,80% [0,30%; 7,40%] p=0,0318

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	20/421 (4,8%)	2/428 (0,5%)	10,64 [2,46; 46,02] p<0,0001	10,11 [2,37; 43,18] p=0,0018	4,30% [2,10%; 6,40%] p<0,0001
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0103					
Nein	17/292 (5,8%)	0/294 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [3,10%; 8,50%] p<0,0001
Ja	3/129 (2,3%)	2/134 (1,5%)	1,57 [0,26; 9,56] p=0,6216	1,56 [0,27; 9,17] p=0,6239	0,80% [-2,50%; 4,10%] p=0,6222
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0287					
1	15/283 (5,3%)	0/279 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [2,70%; 7,90%] p<0,0001
0	5/138 (3,6%)	2/149 (1,3%)	2,76 [0,53; 14,48] p=0,2115	2,70 [0,53; 13,69] p=0,2306	2,30% [-1,30%; 5,90%] p=0,2174
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0234					
Weiblich	16/268 (6,0%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,00% [3,10%; 8,80%] p<0,0001
Männlich	4/153 (2,6%)	2/178 (1,1%)	2,36 [0,43; 13,08] p=0,3115	2,33 [0,43; 12,53] p=0,3255	1,50% [-1,50%; 4,50%] p=0,3244

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	111/421 (26,4%)	81/428 (18,9%)	1,54 [1,11; 2,13] p=0,0096	1,39 [1,08; 1,79] p=0,0102	7,40% [1,80%; 13,00%] p=0,0094
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0143					
<65	58/233 (24,9%)	28/237 (11,8%)	2,47 [1,51; 4,05] p=0,0002	2,11 [1,39; 3,19] p=0,0004	13,10% [6,20%; 20,00%] p=0,0002
≥65	53/188 (28,2%)	53/191 (27,7%)	1,02 [0,65; 1,60] p=0,9236	1,02 [0,73; 1,40] p=0,9235	0,40% [-8,60%; 9,50%] p=0,9235
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	97/421 (23,0%)	38/428 (8,9%)	3,08 [2,05; 4,61] p<0,0001	2,60 [1,83; 3,69] p<0,0001	14,20% [9,30%; 19,00%] p<0,0001
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0053					
Weiblich	71/268 (26,5%)	16/250 (6,4%)	5,27 [2,97; 9,36] p<0,0001	4,14 [2,48; 6,92] p<0,0001	20,10% [14,00%; 26,20%] p<0,0001
Männlich	26/153 (17,0%)	22/178 (12,4%)	1,45 [0,79; 2,68] p=0,2333	1,38 [0,81; 2,32] p=0,2346	4,60% [-3,00%; 12,30%] p=0,2362

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	62/421 (14,7%)	35/428 (8,2%)	1,97 [1,26; 3,08] p=0,0025	1,79 [1,22; 2,63] p=0,0030	6,50% [2,30%; 10,70%] p=0,0024
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0344					
1	52/283 (18,4%)	22/279 (7,9%)	2,63 [1,55; 4,46] p=0,0002	2,33 [1,46; 3,73] p=0,0004	10,50% [5,00%; 16,00%] p=0,0002
0	10/138 (7,2%)	13/149 (8,7%)	0,82 [0,35; 1,93] p=0,6454	0,83 [0,38; 1,83] p=0,6456	-1,50% [-7,70%; 4,80%] p=0,6437
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	22/421 (5,2%)	5/428 (1,2%)	4,82 [1,79; 13,02] p=0,0007	4,45 [1,71; 11,57] p=0,0022	4,00% [1,70%; 6,40%] p=0,0007
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0457					
Weiblich	15/268 (5,6%)	5/250 (2,0%)	2,90 [1,04; 8,12] p=0,0339	2,80 [1,03; 7,59] p=0,0431	3,60% [0,30%; 6,90%] p=0,0302
Männlich	7/153 (4,6%)	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,60% [1,30%; 7,90%] p=0,0068

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	6/421 (1,4%)	18/428 (4,2%)	0,33 [0,13; 0,83] p=0,0129	0,34 [0,14; 0,83] p=0,0188	-2,80% [-5,00%; -0,60%] p=0,0130
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0289					
EGFR-Exon-19-Del	5/253 (2,0%)	6/257 (2,3%)	0,84 [0,25; 2,80] p=0,7808	0,85 [0,26; 2,74] p=0,7809	-0,40% [-2,90%; 2,20%] p=0,7805
EGFR-Exon-21-L858R-Sub	1/168 (0,6%)	12/171 (7,0%)	0,08 [0,01; 0,62] p=0,0021	0,09 [0,01; 0,65] p=0,0171	-6,40% [-10,40%; -2,40%] p=0,0017
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	17/421 (4,0%)	4/428 (0,9%)	4,52 [1,51; 13,54] p=0,0032	4,33 [1,48; 12,62] p=0,0073	3,10% [1,00%; 5,20%] p=0,0034
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0191					
0	9/138 (6,5%)	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,50% [2,40%; 10,60%] p=0,0019
1	8/283 (2,8%)	4/279 (1,4%)	2,00 [0,59; 6,72] p=0,2537	1,97 [0,60; 6,47] p=0,2630	1,40% [-1,00%; 3,80%] p=0,2517

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	18/421 (4,3%)	7/428 (1,6%)	2,66 [1,10; 6,41] p=0,0234	2,60 [1,10; 6,13] p=0,0295	2,60% [0,40%; 4,90%] p=0,0237
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0491					
<65	15/233 (6,4%)	3/237 (1,3%)	5,37 [1,53; 18,79] p=0,0035	5,09 [1,49; 17,34] p=0,0093	5,20% [1,70%; 8,60%] p=0,0034
≥65	3/188 (1,6%)	4/191 (2,1%)	0,76 [0,17; 3,43] p=0,7189	0,76 [0,17; 3,36] p=0,7194	-0,50% [-3,20%; 2,20%] p=0,7182
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	60/421 (14,3%)	26/428 (6,1%)	2,59 [1,60; 4,20] p<0,0001	2,36 [1,52; 3,66] p=0,0001	8,20% [4,20%; 12,20%] p<0,0001
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0010					
Nein	36/292 (12,3%)	24/294 (8,2%)	1,58 [0,92; 2,73] p=0,0966	1,51 [0,93; 2,47] p=0,0994	4,20% [-0,70%; 9,10%] p=0,0957
Ja	24/129 (18,6%)	2/134 (1,5%)	15,09 [3,49; 65,29] p<0,0001	12,47 [3,01; 51,68] p=0,0005	17,10% [10,10%; 24,10%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0382					
Weiblich	38/268 (14,2%)	21/250 (8,4%)	1,80 [1,03; 3,17] p=0,0387	1,69 [1,02; 2,79] p=0,0419	5,80% [0,40%; 11,20%] p=0,0363
Männlich	22/153 (14,4%)	5/178 (2,8%)	5,81 [2,14; 15,75] p=0,0001	5,12 [1,99; 13,19] p=0,0007	11,60% [5,50%; 17,60%] p=0,0002
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	43/421 (10,2%)	4/428 (0,9%)	12,09 [4,29; 34,04] p<0,0001	10,92 [3,94; 30,21] p<0,0001	9,30% [6,20%; 12,30%] p<0,0001
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0015					
Weiblich	34/268 (12,7%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,70% [8,70%; 16,70%] p<0,0001
Männlich	9/153 (5,9%)	4/178 (2,2%)	2,72 [0,82; 9,01] p=0,0901	2,62 [0,82; 8,33] p=0,1033	3,60% [-0,70%; 8,00%] p=0,0989
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)					
Gesamtpopulation	17/421 (4,0%)	6/428 (1,4%)	3,08 [1,19; 7,98] p=0,0153	2,94 [1,17; 7,38] p=0,0215	2,70% [0,50%; 4,80%] p=0,0155

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0472					
<80	12/369 (3,3%)	6/367 (1,6%)	2,02 [0,75; 5,45] p=0,1558	1,99 [0,76; 5,24] p=0,1643	1,60% [-0,60%; 3,80%] p=0,1546
≥80	5/52 (9,6%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [1,60%; 17,60%] p=0,0187
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/421 (5,0%)	9/428 (2,1%)	2,41 [1,10; 5,29] p=0,0231	2,37 [1,09; 5,13] p=0,0287	2,90% [0,40%; 5,40%] p=0,0238
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0339					
<80	16/369 (4,3%)	9/367 (2,5%)	1,80 [0,79; 4,13] p=0,1587	1,77 [0,79; 3,95] p=0,1646	1,90% [-0,70%; 4,50%] p=0,1575
≥80	5/52 (9,6%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [1,60%; 17,60%] p=0,0187
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0017. In der Kategorie *Asiatisch* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,99 [0,71; 1,37]; p=0,9524). In der Kategorie *Nicht asiatisch* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,76 [1,68; 4,55]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0212. In der Kategorie *<80* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,56 [0,94; 2,57]; p=0,0845). In der Kategorie *≥80* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Aktuell oder in Vergangenheit Raucher* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0385. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,62 [0,94; 7,25]; p=0,0641). In der Kategorie *Ja* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Hirnmetastasen in der Anamnese* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0074. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,46 [0,57; 3,78]; p=0,4324). In der Kategorie *Ja* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0164. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,92 [2,34; 3,65]; p<0,0001). In der Kategorie *≥65* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,75 [1,38; 2,21]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0027. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (3,17 [1,53; 6,56]; p=0,0020). In der Kategorie *≥65* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Aktuell oder in Vergangenheit Raucher* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0189. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,59 [1,10; 6,11]; $p=0,0298$). In der Kategorie *Ja* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0493. In der Kategorie *Asiatisch* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,69 [1,07; 6,76]; $p=0,0355$). In der Kategorie *Nicht asiatisch* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0230. In der Kategorie < 75 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,61 [0,50; 0,75]; $p<0,0001$). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,25 [0,83; 1,89]; $p=0,2818$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0444. In der Kategorie ≥ 65 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,86 [0,68; 1,09]; $p=0,2217$). In der Kategorie < 65 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,55 [0,42; 0,71]; $p<0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-Status zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0080. In der Kategorie *1* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,52 [1,13; 2,07]; $p=0,0064$). In der Kategorie *0* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (3,82 [2,16; 6,76]; $p<0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0447. In der Kategorie < 80 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,27 [1,00; 1,61]; $p=0,0531$). In der Kategorie ≥ 80 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (3,81 [1,32; 10,98]; $p=0,0132$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0015. In der Kategorie *Asiatisch* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,08 [0,84; 1,39]; p=0,5257). In der Kategorie *Nicht asiatisch* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (3,19 [1,77; 5,74]; p=0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0405. In der Kategorie *<75* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,42 [1,06; 1,90]; p=0,0192). In der Kategorie *≥75* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (5,84 [1,36; 25,01]; p=0,0175). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-Status zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0304. In der Kategorie *0* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (12,42 [2,98; 51,69]; p=0,0005). In der Kategorie *1* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,34 [1,04; 5,26]; p=0,0394). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Aktuell oder in Vergangenheit Raucher* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0103. In der Kategorie *Nein* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,56 [0,27; 9,17]; p=0,6239).

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-Status zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0287. In der Kategorie *1* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden. In der Kategorie *0* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,70 [0,53; 13,69]; p=0,2306).

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0234. In der Kategorie *Weiblich* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden. In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,33 [0,43; 12,53]; p=0,3255).

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0143. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,11 [1,39; 3,19]; $p=0,0004$). In der Kategorie *≥ 65* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,02 [0,73; 1,40]; $p=0,9235$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0053. In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (4,14 [2,48; 6,92]; $p<0,0001$). In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,38 [0,81; 2,32]; $p=0,2346$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-Status zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0344. In der Kategorie *1* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,33 [1,46; 3,73]; $p=0,0004$). In der Kategorie *0* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,83 [0,38; 1,83]; $p=0,6456$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0457. In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,80 [1,03; 7,59]; $p=0,0431$). In der Kategorie *Männlich* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Art der Mutation* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0289. In der Kategorie *EGFR-Exon-19-Del* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,85 [0,26; 2,74]; $p=0,7809$). In der Kategorie *EGFR-Exon-21-L858R-Sub* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,09 [0,01; 0,65]; $p=0,0171$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-Status zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0191. In der Kategorie *0* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden. In der Kategorie *1* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,97 [0,60; 6,47]; $p=0,2630$).

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0491. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (5,09 [1,49; 17,34]; $p=0,0093$). In der Kategorie *≥65* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,76 [0,17; 3,36]; $p=0,7194$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Aktuell oder in Vergangenheit Raucher* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0010. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,51 [0,93; 2,47]; $p=0,0994$). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (12,47 [3,01; 51,68]; $p=0,0005$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0382. In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,69 [1,02; 2,79]; $p=0,0419$). In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (5,12 [1,99; 13,19]; $p=0,0007$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0015. In der Kategorie *Weiblich* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden. In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,62 [0,82; 8,33]; $p=0,1033$).

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0472. In der Kategorie *<80* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,99 [0,76; 5,24]; $p=0,1643$). In der Kategorie *≥80* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden.

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0339. In der Kategorie *<80* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,77 [0,79; 3,95]; $p=0,1646$). In der Kategorie *≥80* kann das Relativen Risiko nicht berechnet werden.

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

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) auf PT Ebene* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))					
Gesamtpopulation	48/421 (11,4%)	2/428 (0,5%)	26,76 [6,56; 109,16] p<0,0001	24,20 [5,98; 97,96] p<0,0001	11,00% [7,90%; 14,10%] p<0,0001
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0453					
1	32/283 (11,3%)	0/279 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30% [7,60%; 15,00%] p<0,0001
0	16/138 (11,6%)	2/149 (1,3%)	9,64 [2,17; 42,75] p=0,0004	8,64 [2,02; 36,88] p=0,0036	10,30% [4,60%; 15,90%] p=0,0004
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))					
Gesamtpopulation	26/421 (6,2%)	9/428 (2,1%)	3,15 [1,45; 6,84] p=0,0025	2,97 [1,41; 6,23] p=0,0041	4,10% [1,50%; 6,80%] p=0,0024
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0421					
<75	20/372 (5,4%)	9/376 (2,4%)	2,32 [1,04; 5,16] p=0,0347	2,25 [1,04; 4,87] p=0,0403	3,00% [0,20%; 5,70%] p=0,0344
≥ 75	6/49 (12,2%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20% [3,10%; 21,40%] p=0,0089

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-Status zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0453. In der Kategorie 1 kann das Relative Risiko nicht berechnet werden. In der Kategorie 0 zeigt sich im Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (8,64 [2,02; 36,88]; p=0,0036).

Zum EMA-Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0421. In der Kategorie <75 zeigt sich im Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,25 [1,04; 4,87]; p=0,0403). In der Kategorie ≥ 75 kann das Relative Risiko nicht berechnet werden.

4.3.1.3.3.5 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

In der Studie MARIPOSA liegen bei der Betrachtung der Interaktions-p-Werte für die verschiedenen Endpunkte vereinzelt Belege für eine Interaktion vor. Über alle Endpunkte hinweg lässt sich kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen erkennen, sodass kein Effektunterschied in einer spezifischen Subgruppe festgestellt werden kann. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert wesentlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Tabelle 4-106: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

MARIPOSA (CR108856; 73841937NSC3003; NCT04487080)
A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MARIPOSA)
Studiendokumente
Studienprotokoll-Amendment 4 (86)
Statistischer Analyseplan (28, 29)
Studienbericht (CCO 11.08.2023) (65)
Ergebnisbericht (CCO 13.05.2024) (87)
Johnson & Johnson Zusatzanalysen (83)
Publikationen
Cho et al. 2024 (15)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT04487080 (79)
EU CT EudraCT 2020-000743-31 (80)
CTIS 2023-506576-27-00 (81)

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- 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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **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 4-107: 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 drei 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 4-108: 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 4-109: 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 4-110: 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 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
<Studie 1>						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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 4.3.1.3.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-112: 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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 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 nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-114: 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 4-115: 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 4.3.1.3.3.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4.3.1.3.3 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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.

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab ergibt sich in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet aus den in der multizentrischen, teil-verblindeten, randomisierten, aktivkontrollierten Phase III-Zulassungsstudie MARIPOSA erhobenen, patientenrelevanten Endpunkten. Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um direktvergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Osimertinib der Evidenzstufe 1b (1).

Die in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und wurden gemäß standardisierter Verfahren erfasst und ausgewertet. Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 begründet. Verzerrungspotenzial und methodische Qualität der Studie MARIPOSA werden transparent entlang der Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-E und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential der Endpunkte Zeit bis zur symptomatischen Progression, EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen), NSCLC-SAQ, EQ-5D VAS sowie die jegliche unerwünschten Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse ($\geq$ CTCAE-Grad 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wird aufgrund des offenen Studiendesigns im Behandlungsarm als hoch eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.10).

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Studie MARIPOSA für die zu beantwortende Fragestellung mit einer hohen Ergebnissicherheit bewertet und ist damit mit einem Hinweis für einen Zusatznutzen verbunden.

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 Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zur zVT Osimertinib ergibt sich im Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des EGFR“ aus den Ergebnissen der Studie MARIPOSA entlang der in der Studie erhobenen patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Gesamtpopulation der Studie MARIPOSA herangezogen. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit zum EMA-Datenschnitt vom 13. Mai 2024 berichtet. Zudem wird weitere Evidenz zur Einordnung der Ergebnisse im Rahmen der Studien SKIPPirr (2), PALOMA-3 (3), PALOMA-2 (4) und COCOON diskutiert (5).

Tabelle 4-118: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie MARIPOSA

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MARIPOSA (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zum EMA-Datenschnitt (13.05.2024) ^a
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität
Gesamtüberleben
Median: NA vs. 37,32 Monate; HR=0,77 [0,62; 0,96]; p=0,0189
Morbidität
Zeit bis zur symptomatischen Progression
Median: NA vs. NA; HR=0,60 [0,46; 0,79]; p=0,0002 25% Quantil: 36,0 vs. 17,5 Monate
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Appetitverlust RR=0,71 [0,51; 0,996]; p=0,0473
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Diarrhoe RR=0,42 [0,27; 0,68]; p=0,0003
NSCLC-SAQ
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6: Appetitverlust RR=0,76 [0,58; 0,997]; p=0,0474
EQ-5D VAS
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
PGIS
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Physische Funktion RR=1,32 [1,00; 1,73]; p=0,0492
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Rollenfunktion RR=1,61 [1,25; 2,08]; p=0,0003

Sicherheit und Verträglichkeit
Jegliche UE
RR=1,01 [0,999; 1,02]; p=0,0833
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
RR=1,60 [1,43; 1,78]; p<0,0001
Schwerwiegende UE
RR=1,35 [1,16; 1,56]; p<0,0001
UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen
RR: 2,61 [2,04; 3,35]; p<0,0001
UE, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen
RR=1,09 [0,81; 1,48]; p=0,5639
UE von besonderem Interesse
<u>Infusionsbedingte Reaktionen</u> (nur im Interventionsarm gemessen) Schwere UE (Grad ≥3): 6,4% vs. 0% (27/421 vs. 0/428) Schwerwiegende UE: 2,1% vs. 0% (9/421 vs. 0/428)
<u>Venöse thromboembolische Ereignisse</u> Schwere UE (Grad ≥3): RR: 3,06 [1,80; 5,21]; p<0,0001 Schwerwiegende UE: RR: 2,995 [1,73; 5,20]; p<0,0001
<u>Hautausschlag</u> Schwere UE (Grad ≥3): RR: 30,57 [11,35; 82,40]; p<0,0001 Schwerwiegende UE: 3,6% vs. 0% (15/421 vs. 0/428)
Für die UE von besonderem Interesse Interstitielle Lungenerkrankung liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf Ebene der schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor.
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT
<u>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u> Schwere UE (Grad ≥3) RR: 18,81 [8,89; 39,80]; p<0,0001 Schwerwiegende UE: 3,6% vs. 0% (15/421 vs. 0/428)
<u>PT Ausschlag</u> , Schwere UE (Grad ≥3) RR: 23,52 [7,43; 74,50]; p<0,0001
<u>PT Dermatitis akneiform</u> , Schwere UE (Grad ≥3) 9,0% vs. 0% (38/421 vs. 0/428)

<u>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 2,75 [1,99; 3,80]; $p < 0,0001$ Schwerwiegende UE: RR: 1,47 [1,02; 2,11]; $p = 0,0370$ <u>PT Paronychie</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 24,20 [5,98; 97,96]; $p < 0,0001$
<u>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> <u>PT Lungenembolie</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 3,09 [1,62; 5,88]; $p = 0,0006$ Schwerwiegende UE: RR: 2,52 [1,26; 5,04]; $p = 0,0090$ <u>PT Dyspnoe</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 0,43 [0,19; 0,97]; $p = 0,0420$
<u>SOC Untersuchungen</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 1,62 [1,11; 2,36]; $p = 0,0122$ <u>PT Alaninaminotransferase erhöht</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 2,97 [1,41; 6,23]; $p = 0,0041$
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 2,03 [1,35; 3,04]; $p = 0,0007$ <u>PT Hypoalbuminämie</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) 5,7% vs. 0% (24/421 vs. 0/428) <u>PT Hypokaliämie</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 4,65 [1,36; 15,84]; $p = 0,0141$ <u>PT Hypokalzämie</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) 2,4% vs. 0% (10/421 vs. 0/428)
<u>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 6,69 [3,06; 14,62]; $p < 0,0001$ Schwerwiegende UE: RR: 2,78 [1,41; 5,48]; $p = 0,0031$ <u>PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (nur im Interventionsarm gemessen)</u>, Schwere UE (Grad ≥ 3) 6,4% vs. 0% (27/421 vs. 0/428)
<u>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 2,22 [1,29; 3,81]; $p = 0,0039$ Schwerwiegende UE: RR: 2,06 [1,04; 4,07]; $p = 0,0385$

<u>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 1,89 [1,13; 3,16]; p=0,0157 Schwerwiegende UE RR: 2,59 [1,21; 5,58]; p=0,0148
<u>SOC Gefäßerkrankungen</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 1,77 [1,02; 3,06]; p=0,0415 Schwerwiegende UE: RR: 3,02 [1,37; 6,64]; p=0,0060
<u>PT Tiefe Venenthrombose</u> Schwere UE (Grad ≥ 3) RR: 6,09 [1,37; 27,09]; p=0,0177 Schwerwiegende UE RR: 6,08 [1,36; 27,15]; p=0,0181
a: Zum Teil liegen in einem Behandlungsarm bei den SOC und PT Endpunkten keine Ereignisse vor. In der Tabelle werden solche SOC und PT dargestellt, für die sich bei Anwendung einer Nullzellenkorrektur (Referenz) ein signifikanter p-Werte ergäbe (6). Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention-to-treat; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom handelt es sich grundsätzlich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der sich die Patienten bereits in einem palliativen Therapiestadium befinden. Die EGFR aktivierenden Exon-19del oder Exon 21 L858R-Mutationen zählen innerhalb der EGFR-Mutationen zu den „Common Mutations“ (cEGFR). Auch wenn für Patienten mit diesen Mutationen in den letzten Jahren Behandlungsfortschritte durch zielgerichtete Therapien erreicht werden konnten, bestehen durch schwer zu behandelnde Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von ZNS-Metastasen weiterhin Herausforderungen bei der langfristigen Krankheitskontrolle. Mindestens ein Viertel der Patienten versterben, bevor sie die zweite Behandlungslinie erreichen und ebenfalls nur ein Viertel der Patienten mit cEGFR Mutationen leben nach ihrer Diagnose noch länger als fünf Jahre (7, 8).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie MARIPOSA auf Basis des EMA-Datenschnittes vom 13. Mai 2024 ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,77 (95%-KI [0,62; 0,96]; p=0,0189). Demnach verringert eine Therapie mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 23% im Vergleich zu Osimertinib. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 31,1 Monaten waren insgesamt 142 (33,1%) Todesfälle im Interventionsarm mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab sowie 177 (41,3%) Todesfälle im Kontrollarm unter Osimertinib zu verzeichnen.

Das Mediane Überleben beträgt im Kontrollarm unter Osimertinib 37,3 Monate, wohingegen es im Interventionsarm unter Lazertinib in Kombination mit Amivantamab noch nicht erreicht ist. Der finale Datenschnitt der Studie MARIPOSA wurde am 4. Dezember 2024 durchgeführt. Die Daten werden zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch ausgewertet. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib ist im finalen Datenschnitt statistisch signifikant (9).

Der in der Studie MARIPOSA gezeigte, statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben demonstriert die Effektivität der Therapieintensivierung durch Lazertinib in Kombination mit Amivantamab. Patienten, die mit der Kombination aus Lazertinib und Amivantamab behandelt werden, entwickeln dabei signifikant weniger komplexe MET- und EGFR-spezifische Resistenzmechanismen als unter einer Behandlung mit Osimertinib. Auch das Auftreten der besonders schwer zu behandelnden TP53 Resistenzmutationen ist unter der Kombination aus Lazertinib und Amivantamab niedriger als unter einer Therapie mit Osimertinib, ohne dass ein vermehrtes Auftreten von histologischen Transformationen in ein kleinzelliges Lungenkarzinom beobachtet wurde (10). Die Verhinderung solcher in Folge schwer zu therapierender Resistenzmutationen unterstreicht durch die Erhaltung weiterer Therapieoptionen den Vorteil von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab als effektive und lebensverlängernde Erstlinientherapie.

Morbidität

Zeit bis zur symptomatischen Progression

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression ein primäres Therapieziel bei der Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* erfasst im Erkrankungsverlauf absehbar auftretende, für die Patienten mit hohem Leidensdruck assoziierte relevante Lungenkarzinom-spezifische Symptome sowie symptomatische Komplikationen. Dazu zählen unter anderem Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten, Fatigue und Kachexie (11). Die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* stellt für Patienten die Zeit dar, in der sie sich in einer stabilen Phase der Erkrankung befinden, bevor sich die Symptome des Lungenkarzinoms so bedeutend verschlechtern, dass der Einsatz von weiteren Interventionen oder eine Anpassung der Therapie erforderlich ist.

Für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Hazard Ratio von 0,60 (95%-KI [0,46; 0,79]; $p=0,0002$). Demnach verringert Lazertinib in Kombination mit Amivantamab das Risiko, eine symptomatische Progression zu erleiden, statistisch signifikant um 40% im Vergleich zu Osimertinib. Die mediane *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird zum EMA-Datenschnitt in keinem der Studienarme erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantil zeigt sich für den Kontrollarm unter Osimertinib eine Zeit ohne symptomatische Progression von 17,5 Monaten. Im Interventionsarm unter Lazertinib in Kombination mit Amivantamab liegt die Zeit ohne symptomatische Progression bei 36,0 Monaten.

Zum 25%-Quantil kann für Patienten, die die Kombination aus Lazertinib und Amivantamab erhalten, eine relevante krankheitsbezogene Symptomatik damit bereits ca. 19 Monate bzw. mehr als 1,5 Jahre hinausgezögert werden.

Die in der Studie MARIPOSA bereits erzielte Verlängerung der Zeit ohne krankheitsspezifische Symptome, die von so einer Schwere derart sind, dass sie einer Intervention bedürfen, ist im Kontext der Schwere der Erkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und cEGFR Mutationen zu betrachten. Für die Patienten im Anwendungsgebiet bedeutet der beschriebene Vorteil in der Zeit bis zur symptomatischen Progression eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung, die dazu beiträgt, dass Patienten ein von der Erkrankung weitgehend unbeeinträchtigtes Leben gestalten können.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die *Bestätigte Verschlechterung* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt bei der Auswertung der Symptomskala *Appetitverlust* ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem relativen Risiko von 0,71 (95%-KI [0,51; 0,996]; $p=0,0473$) zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Auch für die Symptomskala *Diarrhoe* zeigt sich in der Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem relativen Risiko von 0,42 (95%-KI [0,27; 0,68]; $p=0,0003$) zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Die Auswertungen der *bestätigten Verschlechterung* der anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

NSCLC-SAQ

Für die *Bestätigte Verschlechterung* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt bei der Auswertung der Symptomskala *Appetitverlust* ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem relativen Risiko von 0,76 (95%-KI [0,58; 0,997]; $p=0,0474$) zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Der statistisch signifikante Vorteil in der Symptomskala *Appetitverlust* des NSCLC-SAQ ist konsistent mit dem ebenfalls in der Symptomskala *Appetitverlust* des EORTC QLQ-C30 gezeigten statistisch signifikanten Vorteil in der *bestätigten Verschlechterung* von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib.

Die Auswertungen der *bestätigten Verschlechterung* der anderen Symptomskalen des NSCLC-SAQ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

EQ-5D VAS

Für die *bestätigte Verschlechterung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

PGIS

Für die *bestätigte Verschlechterung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Ergänzend werden die klinisch relevanten Endpunkte zum *Tumoransprechen*, die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, das *intrakranielle progressionsfreie Überleben*, das *intrakranielle Tumoransprechen* und das *progressionsfreie Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* dargestellt.

Für die *Dauer des Ansprechens* und die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* zeigt sich jeweils ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib.

Zusammenfassung Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität demonstriert die vorliegende Evidenz angesichts der bedeutenden Verzögerung von schwerwiegenden Symptomen und symptomatischen Komplikationen, insbesondere durch die signifikante Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Unter Berücksichtigung der Schwere der durch ein Lungenkarzinom verursachten Symptomatik hat die Verhinderung von absehbar auftretenden und interventionsbedürftigen Symptomen der Erkrankung, die mit einem hohen Leidensdruck assoziiert sind, für die Patienten eine besondere Bedeutung.

Der beschriebene Vorteil einer Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab als zielgerichtete Therapie wird durch die robusten und konsistenten Vorteile in der bestätigten Verschlechterung der patientenberichteten Symptomverschlechterung bei *Appetitverlust* (EORTC QLQ-C30 und NSCLC-SAQ) und *Diarrhoe* (EORTC QLQ-C30) unterstrichen. Es ist zu berücksichtigen, dass die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse mit einer Zensurierung solcher Patienten, die zum letzten Beobachtungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung zeigen, eine konservative Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab darstellen. Gestützt werden diese Ergebnisse auch durch die klinisch relevanten ergänzend dargestellten Endpunkte der *Dauer des Ansprechens* und der *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, bei welchen sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab zeigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Für die *Bestätigte Verschlechterung* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt bei der Auswertung der Lebensqualitätsskala *Physische Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem relativen Risiko von 1,32 (95%-KI [1,00; 1,73]; $p=0,0492$) zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Auch für die Lebensqualitätsskala der *Rollenfunktion* zeigt sich in der Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem relativen Risiko von 1,61 (95%-KI [1,25; 2,08]; $p=0,0003$) zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Die Auswertungen der *bestätigten Verschlechterung* der anderen Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 zur *emotionalen* und *sozialen Funktion* zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Es ist zu berücksichtigen, dass die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse mit einer Zensierung solcher Patienten, die zum letzten Beobachtungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung zeigen, eine konservative Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab darstellen.

Die statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib in den Lebensqualitätsskalen der *Physischen Funktion* und der *Rollenfunktion* sind primär auf das intensivere Behandlungsregime der Kombinationstherapie zurückzuführen, in der Amivantamab intravenös mit Lazertinib in oraler Darreichungsform kombiniert wird. Die Patienten im Kontrollarm unter Osimertinib, welches als TKI der dritten Generation genau wie Lazertinib in oraler Darreichungsform verabreicht wird, erhalten dabei keine Infusion. Der zusätzliche Aufwand und die damit verbundene Belastung, regelmäßig Infusionen zu erhalten, können sich potenziell auf die *physische Funktion* und die *Rollenfunktion* der Patienten auswirken und geben einen Anhaltspunkt zu den wahrgenommenen Beeinträchtigungen in der Lebensqualität im Vergleich zu einer oralen Therapie.

Sicherheit und Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt *jegliche unerwünschten Ereignisse* werden ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich für *jegliche unerwünschten Ereignisse* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Das Relative Risiko beträgt 1,01 (95%-KI [0,999; 1,02]; $p=0,0833$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 1,60 (95%-KI [1,43; 1,78]; $p < 0,0001$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 1,35 (95%-KI [1,16; 1,56]; $p < 0,0001$).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 2,61 (95%-KI [2,04; 3,35]; $p < 0,0001$).

Für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen

Für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen* lassen sich zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population für *jegliche unerwünschte Ereignisse* (65,1% vs. 0% (274/421 vs. 0/428)), *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* (6,4% vs. 0% (27/421 vs. 0/428)) und *schwerwiegende UE* (2,1% vs. 0% (9/421 vs. 0/428)) keine relativen Risiken berechnen. Infusionsbedingte Reaktionen wurden nur im Interventionsarm gemessen. Unter der alleinigen oralen Gabe von Osimertinib, treten im Kontrollarm keine infusionsbedingten Reaktionen auf.

Bereits während der Durchführung der Studie MARIPOSA wurden durch Johnson & Johnson relevante und die Verträglichkeit von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab verbessernde Maßnahmen des Therapiemanagements identifiziert. Um evidenzbasierte Empfehlungen für die Patienten und behandelnden Ärzte aussprechen zu können, wurden daraufhin mehrere klinische, zum Teil vergleichende Studien initiiert, in denen diese Maßnahmen zur Therapieoptimierung untersucht wurden (5, 12-14).

Der in der von Johnson & Johnson initiierten Phase-2 Studie SKIPPirr untersuchte prophylaktische Einsatz von oralem Dexamethason ermöglicht eine deutliche Reduzierung der Anzahl auftretender jeglicher infusionsbedingter Reaktionen von 65,1% (in der Studie MARIPOSA) auf 22,5%, ohne dass dadurch neue Verträglichkeitssignale bedingt wurden. Zusätzlich kann die Gabe von prophylaktischen Dexamethason auch die Schwere der verbleibenden infusionsbedingten Reaktionen und somit die Infusionsdauer von Amivantamab verringern, sodass Patienten, die intravenös mit Amivantamab behandelt werden, insgesamt eine verkürzte und weniger belastende Behandlungszeit im klinischen Umfeld erfahren können (13).

In Zukunft ist zudem zu erwarten, dass Patienten neben der intravenösen Darreichungsform auch von einer subkutanen Darreichungsform von Amivantamab profitieren können. Unter der subkutanen Darreichungsform von Amivantamab, die in der PALOMA-3 Studie untersucht wurde und deren Verfügbarkeit in der ersten Jahreshälfte 2025 antizipiert wird, konnten jegliche injektionsbezogene Reaktionen nur bei 13% der Patienten im subkutanen-Studienarm beobachtet werden (12).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse

Es zeigt sich für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 3,70 (95%-KI [2,74; 4,99]; $p < 0,0001$). Auch für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* (Relatives Risiko von 3,06 (95%-KI [1,80; 5,21]; $p < 0,0001$)) und *schwerwiegende UE* (Relatives Risiko von 2,995 (95%-KI [1,73; 5,20]; $p < 0,0001$)) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib.

In der Studie MARIPOSA erhielt ein Großteil der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des venösen thromboembolischen Ereignissen keine Antikoagulation. Dies ist insbesondere auf die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch nicht ausgesprochene Empfehlung einer (prophylaktischen) Antikoagulation zurückzuführen (15). In der von Johnson & Johnson initiieren und bereits im Rahmen der infusionsbedingten Ereignisse aufgeführten Studie PALOMA-3 wurden die subkutane und intravenöse Darreichungsform von Amivantamab verglichen und zusätzlich auch die prophylaktische Gabe von Antikoagulation in beiden Studienarmen untersucht. Dabei erhielten 80% der Patienten in der Studie PALOMA-3 sowohl im subkutanen Studienarm als auch im intravenösen Studienarm eine viermonatige prophylaktische Antikoagulation. Während die Rate jeglicher VTE (Venöse Thromboembolie) in der Studie MARIPOSA im Interventionsarm noch bei 38,7% lag, konnte sie unter Anwendung der empfohlenen prophylaktischen Antikoagulation in der Studie PALOMA-3 deutlich auf 7% (subkutane Applikation) bzw. 12% (intravenöse Applikation) gesenkt werden (12). Auf Basis der in der Studie PALOMA-3 erfolgreich generierten Evidenz, wurden die Fachinformationen von Lazertinib und Amivantamab um eine Empfehlung für den Einsatz prophylaktischer Antikoagulation erweitert, um ein in der Versorgung optimiertes Therapiemanagement zu gewährleisten (16, 17).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Es zeigt sich für *jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 1,79 (95%-KI [1,62; 1,98]; $p=0,0001$). Auch für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 30,57 (95%-KI [11,35; 82,40]; $p<0,0001$). Für *schwerwiegende UE* (3,6% vs. 0% (15/421 vs. 0/428)) lässt sich kein Relatives Risiko berechnen.

Das Auftreten von Hautausschlag ist unter Amivantamab-Therapie bekannt und wird sowohl in der Fachinformation als auch im Risk Management Plan berücksichtigt (16, 18). Nebenwirkungen, die die Haut und das Unterhautzellgewebe betreffen, gelten bei Arzneimitteln, die den EGFR-Rezeptor inhibieren, als typisch, wenngleich der dahinterliegende Mechanismus noch nicht komplett erforscht ist (19). Unter Berücksichtigung erster Ergebnisse aus Phase 1-2 Studien zu Amivantamab wurden bereits früh Maßnahmen definiert, die hautbezogene unerwünschte Ereignisse wie den Hautausschlag verbessern. Diese Empfehlungen beinhalten Hinweise zur Verwendung von Schutzbekleidung und UVA/UVB Breitband-Sonnenschutzmittel sowie einer eingeschränkten Aussetzung von Sonnenlicht, und wurden auch in der Studie MARIPOSA bereits umgesetzt. Darüber hinaus wurden in der aktualisierten Fachinformation zusätzliche Maßnahmen für den Umgang mit Hautausschlag in der Versorgung definiert, um den behandelnden Ärzten beim prophylaktischen und reaktiven Nebenwirkungsmanagement effektive und leicht umsetzbare Empfehlungen geben zu können (16, 18). Diese Empfehlungen basieren auf Erfahrungen mit anderen gegen EGF gerichteten Antikörpern und wurden in Anlehnung an die im Studienprotokoll der von Johnson & Johnson initiierten Phase-2 Studie COCOON definierten Maßnahmen zum erweiterten dermatologischen Therapiemanagement zum Umgang mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab in die Fachinformation aufgenommen (5). Hiervon umfasst sind prophylaktische orale Antibiotika, eine nicht komedogene Feuchtigkeitscreme, eine topische Antibiotika Lotion sowie eine antibakterielle Waschlotion, um Hautinfektionen und -irritationen am Körper und an der Kopfhaut zu verhindern und zu lindern und das Risiko von Infektionen an Händen und Füßen zu minimieren. Abschließende Ergebnisse der Studie COCOON werden für 2025 erwartet (5).

Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse***SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes***

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib.

Für die *PT Ausschlag* und *Dermatitis akneiform* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Die auftretenden Reaktionen der Haut und des Unterhautgewebes sind in der Regel auf die durch Amivantamab gestärkte Blockade des EGFR zurückzuführen. Wie zuvor aufgeführt, wurden die im Protokoll der Studie COCOON definierten zusätzlichen Maßnahmen zum Hautmanagement bereits in die Fachinformationen aufgenommen (5, 16, 18). Zur Behandlung des *Ausschlags* und der *Dermatitis akneiform* werden explizit nicht-komedogene Feuchtigkeitscremes sowie prophylaktische orale Antibiotika empfohlen. Diese effektiven und leicht umsetzbaren Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement der Haut können das Auftreten und die Schwere von hautbezogenen Ereignissen wie *Ausschlag* und *Dermatitis akneiform* in der Versorgungsrealität verringern (20).

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Für die *PT Paronychie* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Analog zu den Reaktionen der Haut und des Unterhautgewebes sind auch die Entzündungen des Nagelbetts, die sich in der Studie MARIPOSA noch in der gehäuften Beobachtung der *PT Paronychie* zeigen auf die verstärkte EGFR-Blockade zurückzuführen. Zur Verhinderung von Paronychie in der Versorgungsrealität, wird explizit die im Protokoll der Studie COCOON definierte und bereits in der Fachinformation aufgeführte Nutzung einer antibakteriellen Waschlotion (Chlorhexidin-Lösung) an den Händen und Füßen empfohlen (5, 16, 18).

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Innerhalb der *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* zeigt sich in der Studie MARIPOSA zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *PT Lungenembolie* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Das Auftreten der *PT Lungenembolie* kann in Zusammenhang mit den unter Lazertinib und Amivantamab in der Studie MARIPOSA gehäuft auftretenden VTE gebracht werden. Der bereits zuvor aufgeführte und in der Studie PALOMA-3 untersuchte Einsatz von prophylaktischer Antikoagulation kann das Auftreten von VTE deutlich verringern (12). Diese bereits in der Fachinformation aufgenommene Empfehlung optimiert das Therapiemanagement unter Lazertinib in Kombination mit Amivantamab und kann so auch das Auftreten von VTE bezogenen PT wie der *Lungenembolie* in der Versorgungsrealität verhindern.

Zusätzlich zeigt sich ein statistisch signifikant verringertes Auftreten von Ereignissen in der PT *Dyspnoe* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. In beiden Studienarmen tritt Dyspnoe als *schweres unerwünschtes Ereignis (Grad ≥ 3)* in weniger als 5% aller Patienten auf.

SOC Untersuchungen

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Untersuchungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Für die PT *Alaninaminotransferase erhöht* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Die in der *SOC Untersuchung* mit 5,7% im Interventionsarm auftretende PT *Alaninaminotransferase erhöht* ist den unter der *SOC Untersuchung* zusammengefassten Laborparametern bzw. den Leberwerten zuzuordnen und steht nicht spezifisch mit den Wirkmechanismen von Amivantamab oder Lazertinib in Verbindung.

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Für die PT *Hypoalbuminämie*, *Hypokaliämie* und *Hypokalzämie* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Die PT *Hypoalbuminämie*, *Hypokaliämie* und *Hypokalzämie* sind erniedrigte Laborparameter. Insbesondere die *Hypoalbuminämie* ist dabei auf die durch Amivantamab induzierte MET-Inhibition zurückzuführen. Die PT *Hypokaliämie* und *Hypokalzämie* stehen in keinem direkten Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Amivantamab und treten mit Anteilen von unter 4% auch im Interventionsarm nur selten als *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* auf.

SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Für die nur im Interventionsarm gemessene PT *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* ein gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab.

Wie bereits zuvor aufgeführt, zeigen die Ergebnisse der Phase-2 Studie SKIPPirr, dass das Risiko für *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion* durch den prophylaktischen Einsatz von oralem Dexamethason gesenkt werden kann. Die Studienautoren empfehlen diese vorbeugende Maßnahme als eine effektive Strategie zur Verhinderung von *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion* (13). In der Studie PALOMA-3 konnten jegliche injektionsbezogene Reaktionen zudem nur bei 13% der Patienten im subkutanen-Studienarm beobachtet werden (12).

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Die in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* erfassten Ereignisse sind zum Teil auf die verstärkte EGFR-Blockade durch Lazertinib und Amivantamab zurückzuführen.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Die *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* tritt im Rahmen der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* im Interventionsarm bei weniger als 10% der Patienten auf.

SOC Gefäßerkrankungen

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Gefäßerkrankungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Für die *PT Tiefe Venenthrombose* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥ 3)* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib. Sowohl die *SOC Gefäßerkrankungen* als auch die gehäuft auftretende *PT Tiefe Venenthrombose* können den unter Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gehäuft auftretenden VTE zugeordnet werden. Wie bereits aufgeführt, können VTE unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie PALOMA-3, durch den Einsatz von prophylaktischer Antikoagulation auf ein Niveau von ca. 10% gesenkt werden (12).

Zusammenfassung der Sicherheit und Verträglichkeit

Das in der Studie MARIPOSA gezeigte Nebenwirkungsprofil der Kombination aus Lazertinib und Amivantamab umfasst primär EGFR- und MET-bezogene unerwünschte Ereignisse wie Hautausschlag und Dermatitis Akneiform (EGFR-bezogen), vaskuläre bzw. VTE bezogene Ereignisse sowie Ereignisse die infusionsbezogenen Reaktionen zuzuordnen sind. Die beobachteten und zuvor beschriebenen Nachteile sind dabei insbesondere auf die Intensivierung der Therapie durch einen gemeinsamen Einsatz von Lazertinib und Amivantamab zurückzuführen.

Bereits während der Durchführung der Studie MARIPOSA wurden durch Johnson & Johnson relevante und die Verträglichkeit von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab verbessernde Maßnahmen des Therapiemanagements identifiziert. Um evidenzbasierte Empfehlungen für die Patienten und behandelnden Ärzte aussprechen zu können, wurden die zuvor bereits aufgeführten Studien SKIPPirr, COCOON, PALOMA-2 und PALOMA-3 initiiert, in denen diese Maßnahmen zur Therapieoptimierung untersucht wurden (2-5). Unter Berücksichtigung der durch Johnson & Johnson zusätzlich generierten Evidenz, wurden Empfehlungen zum Therapiemanagement abgeleitet, die bereits im Rahmen der aktuellen Fachinformationen von Lazertinib und Amivantamab sowie im Risk-Management-Plan Berücksichtigung finden (16-18). Dazu gehören ein erweitertes Haut-Management sowie eine prophylaktische Antikoagulation und Dexamethason-Gabe (5, 12-14). Diese zusätzlichen, zum Teil bereits etablierten Maßnahmen, verbessern die Verträglichkeit von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab, sodass das Therapieregime in der Versorgung besser gehandhabt werden kann.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie MARIPOSA zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau

Für die betroffenen Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet stellt das fortgeschrittene Lungenkarzinom grundsätzlich eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einem erwartbaren symptomatischen Verlauf dar, bei der sich die Patienten bereits in einem palliativen Therapiestadium befinden. Die EGFR aktivierenden Exon-19del oder Exon-21-L858R-Mutationen zählen innerhalb der EGFR-Mutationen zu den „Common Mutations“ (cEGFR).

Auch wenn für Patienten mit diesen Mutationen in den letzten Jahren Behandlungsfortschritte durch zielgerichtete Therapien erreicht werden konnten, bestehen durch schwer zu behandelnde Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von ZNS-Metastasen weiterhin Herausforderungen bei der langfristigen Krankheitskontrolle. Mindestens ein Viertel der Patienten versterben, bevor sie die zweite Behandlungslinie erreichen und ebenfalls nur ein Viertel der Patienten mit cEGFR Mutationen leben nach ihrer Diagnose noch länger als fünf Jahre (7, 8). Vor diesem Hintergrund ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der Erhalt eines stabilen, möglichst schmerz- und komplikationsfreien Erkrankungsstadiums ein wesentliches Behandlungsziel. Dabei ist insbesondere die Reduktion von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen und symptomatischen Komplikationen wie Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten, Fatigue und Kachexie als Teil der Nutzenkategorie Morbidität für die Patienten von großer Relevanz und Bedeutung.

Mit der Kombination des bispezifischen (EGFR und MET) Antikörpers Amivantamab mit dem Drittgenerations-EGFR-TKI Lazertinib liegt erstmalig ein innovatives und effektives Behandlungsregime vor, welches das Gesamtüberleben von Patienten im Anwendungsgebiet gegenüber Osimertinib, dem aktuellen Versorgungsstandard, statistisch signifikant verlängert und damit eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie empfiehlt Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im gesamten Anwendungsgebiet (21).

In der Kategorie Morbidität liegt durch die Verhinderung von absehbar auftretenden und interventionsbedürftigen Symptomen der Erkrankung ein patientenrelevanter Vorteil von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* vor. Konsistent dazu zeigen die robusten und signifikanten Vorteile in den patientenberichteten Endpunkten der bestätigten Symptomverschlechterung für *Appetitverlust* (EORTC QLQ-C30 und NSCLC-SAQ) und *Diarrhoe* (EORTC QLQ-C30) den therapielevanten Nutzen von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab, um die für Patienten besonders belastende Symptomatik abzuschwächen bzw. relevant zu vermeiden. Die beschriebenen Vorteile bedeuten für die Patienten eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Sowohl in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch der Kategorie der Verträglichkeit zeigen sich in der Studie MARIPOSA Nachteile für das effektivere, jedoch auch gleichzeitig intensivere Behandlungsregime aus Lazertinib und Amivantamab. Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten und bereits in die Fachinformation aufgenommenen Maßnahmen, können behandelnde Ärzte das Verträglichkeitsprofil und damit auch die Lebensqualität von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab verbessern, sodass das Therapieregime besser gehandhabt und in der klinischen Praxis etabliert werden kann.

In der **Gesamtschau** der Ergebnisse kann unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung im Vergleich von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten im Anwendungsgebiet ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zu Osimertinib zeigt sich durch die Intensivierung der Therapie eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Gesamtüberleben sowie in im Anwendungsgebiet zentralen, patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen, bisher ungedeckten medizinischen Bedarf an einer hocheffektiven, lebensverlängernden und symptomkontrollierenden Behandlung.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (nonsmall cell lung cancer, NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (epidermal growth factor receptor, EGFR).	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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 nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009; in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1; in Kraft getreten am 03. Januar 2025.* 2025.
2. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: Premedication to Reduce Amivantamab Associated Infusion Related Reactions* 2024 [11.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05663866>.
3. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Lazertinib With Subcutaneous Amivantamab Compared With Intravenous Amivantamab in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (PALOMA-3)* 2024 [11.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388669>.
4. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors Including Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (PALOMA-2)* 2024 [11.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05498428>.
5. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: Enhanced Dermatological Care to Reduce Rash and Paronychia in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated First-line With Amivantamab Plus Lazertinib (COCOON),* NCT06120140 2024 [13.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06120140>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 7.0* vom 19.09.2023. 2023.
7. Shimamura SS, Shukuya T, Asao T, Hayakawa D, Kurokawa K, Xu S, et al. *Survival past five years with advanced, EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small cell lung cancer-is there a "tail plateau" in the survival curve of these patients?* BMC Cancer. 2022;22(1):323.
8. van Meerbeeck JP, Franck C. *Lung cancer screening in Europe: where are we in 2021?* Transl Lung Cancer Res. 2021;10(5):2407-17.
9. Johnson & Johnson. *RYBREVANT (amivantamab-vmjw) plus LAZCLUZE™ (lazertinib) shows statistically significant and clinically meaningful improvement in overall survival versus osimertinib* 2025 [updated 07.01.2025]. <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/rybrevant-amivantamab-vmjw-plus-lazcluze-lazertinib-shows-statistically-significant-and-clinically-meaningful-improvement-in-overall-survival-versus-osimertinib>.
10. Besse B, Lee SH, Lu S, Stroyakovskiy D, Yazici O, Rodriguez Cid JR, et al. *LBA55 Mechanisms of acquired resistance to first-line amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: An early analysis from the phase III MARIPOSA study.* Annals of Oncology. 2024;35:S1245-S6.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-317. Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Exon20-Insertionsmutationen.* 2021.
12. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al. *Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study.* J Clin Oncol. 2024;42(30):3593-605.
13. Lopes G, Spira AI, Han JY, Shih JY, Mascaux C, Basu Roy U, et al. *MA12.08 Preventing Infusion-Related Reactions with Intravenous Amivantamab: Primary Results from SKIPPirr, a Phase 2 Study.* Journal of Thoracic Oncology. 2024;19(10):S104-S5.
14. Lim SM, Tan J-L, Mourão Dias J, Voon PJ, How SH, Zhou X, et al. *Subcutaneous amivantamab and lazertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase 2 PALOMA-2 study.* Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA8612-LBA.
15. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, et al. *Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC.* N Engl J Med. 2024.
16. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024].* 2024.
17. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Lazcluze® (Lazertinib) [Stand: Januar 2025].* 2025.
18. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Rybrevant® (Amivantamab). Version 5.2 vom 30. Dezember 2024.* 2024.
19. Holcman M, Sibilia M. *Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors.* Mol Cell Oncol. 2015;2(4):e1004969.
20. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Lonati V, et al. *Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis.* Br J Dermatol. 2016;175(6):1166-74.
21. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 4.01 – Dezember 2024. Konsultationsfassung.* 2024.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-264. Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.* 2024.
23. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
24. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.4 [last updated September 2024].* In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5: Cochrane; 2024.*
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung 2024 [04.12.2024].* <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.

26. Schulz KF, Altman DG, Moher D. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. BMJ. 2010;340:c332.
27. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197 2010 [04.12.2024]. <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
28. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan MARIPOSA. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. 2021.
29. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan Addendum MARIPOSA. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. 2023.
30. 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 – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC))*. 2018.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom)*. 2020.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on)*. 2024.
33. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 3.0 – März 2024*. 2024.
34. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Study Report Appendix 16.1.2 MARIPOSA. A Phase 3 Study of of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. 2023.
35. Bushnell DM, Atkinson TM, McCarrier KP, Liepa AM, DeBusk KP, Coons SJ, et al. *Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire: Psychometric Performance and Regulatory Qualification of a Novel Patient-Reported Symptom Measure*. Curr Ther Res Clin Exp. 2021;95:100642.
36. Koller M, Warncke S, Hjermsstad MJ, Arraras J, Pompili C, Harle A, et al. *Use of the lung cancer-specific Quality of Life Questionnaire EORTC QLQ-LC13 in clinical trials: A systematic review of the literature 20 years after its development*. Cancer. 2015;121(24):4300-23.

37. Basch E, Geoghegan C, Coons SJ, Gnanasakthy A, Slagle AF, Papadopoulos EJ, et al. *Patient-Reported Outcomes in Cancer Drug Development and US Regulatory Review: Perspectives From Industry, the Food and Drug Administration, and the Patient*. JAMA Oncol. 2015;1(3):375-9.
38. McCarrier KP, Atkinson TM, DeBusk KP, Liepa AM, Scanlon M, Coons SJ, et al. *Qualitative Development and Content Validity of the Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ), A Patient-reported Outcome Instrument*. Clin Ther. 2016;38(4):794-810.
39. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. *Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany*. Lung Cancer. 2013;81(2):288-93.
40. Poghosyan H, Sheldon LK, Leveille SG, Cooley ME. *Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review*. Lung Cancer. 2013;81(1):11-26.
41. Critical Path Institute. *C-Path Receives COA Qualification from FDA for the Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ)*. 2018.
42. Food and Drug Administration (FDA). *FDA (2018): Clinical Outcome Assessments (COA) Qualification Program DDT COA #000009: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ) Full Qualification Package*. 2018.
43. Food and Drug Administration (FDA). *DDT COA Qualification Review. DDT COA Qualification Number 00009*. 2017.
44. Horn MK, Liu K, Mathias SD, Colwell HH, Li T, Mahadevia P, et al. *Evaluating the Content Validity, Clarity, and Relevance of Two Patient-Reported Outcomes for Use With Adults With EGFR-Mutated NSCLC*. JTO Clin Res Rep. 2021;2(8):100198.
45. Janssen Pharmaceuticals. *Psychometric analysis report of non-small cell lung cancer symptom assessment questionnaire (NSCLC-SAQ) using data from a Phase 3 trial (MARIPOSA-2) with NSCLC patients having EGFR-mutated locally advanced or metastatic disease*. 2023.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1060. Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. Auftrag: A20-98. Version: 1.0. Stand: 25.02.2021*. 2021.
47. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. (3rd edition)*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer)*. 2019.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)*. 2019.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie).* 2023.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tremelimumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie).* 2023.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sotorasib (Neubewertung nach Fristablauf: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie) (Patientengruppen, Therapiekosten)* 2023.
53. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-76.
54. Hays RD, Hayashi T, Carson S, Ware JE. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP).* Santa Monica, CA: RAND Corporation; 1988.
55. Hays RD, Hayashi T. *Beyond internal consistency reliability: Rationale and user's guide for Multitrait Analysis Program on the microcomputer.* Behavior Research Methods, Instruments, & Computers. 1990;22(2):167-75.
56. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement.* J Clin Epidemiol. 1997;50(4):441-50.
57. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. *Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire.* J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
58. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L.* Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-74.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz).* 2021.
60. Snyder E; Svetnik P TP, Lines C, Herring, WJ,. *Performance of the patient global impressions – Severity scale as a self-reported patient assessment of insomnia severity.* 2017.
61. Bjelic-Radisic V; Trutnovsky G TK, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E,. *Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz.* Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013.
62. Yalcin I, Bump RC. *Validation of two global impression questionnaires for incontinence.* Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.

63. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. *Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. BMC Urol. 2012;12:30.
64. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. MARIPOSA. 2020.
65. Janssen Research & Development, LLC. *Primary Endpoint Analysis Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. MARIPOSA. 2023.
66. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer. 2009;45(2):228-47.
67. European Medicines Agency (EMA). *Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 17 December 2015 - EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2015.
68. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. *Lung Cancer Symptom Scale Outcomes in Relation to Standard Efficacy Measures: An Analysis of the Phase III Study of Pemetrexed Versus Docetaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology. 2008;3(1):30-6.
69. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) 2022 [05.12.2024]*. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html>.
70. Mouillet G, Monnet E, Milleron B, Puyraveau M, Quoix E, David P, et al. *Pathologic Complete Response to Preoperative Chemotherapy Predicts Cure in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Combined Analysis of Two IFCT Randomized Trials*. Journal of Thoracic Oncology. 2012;7(5):841-9.
71. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. *Brain metastases*. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):5.
72. Kelly WJ, Shah NJ, Subramaniam DS. *Management of Brain Metastases in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer*. Front Oncol. 2018;8:208.
73. Passaro A, Gianoncelli L, Stati V, de Marinis F. *Brain metastases in EGFR-positive non-small cell lung cancer: the way to the sanctuary becomes less winding*. Ann Transl Med. 2019;7(Suppl 3):S80.
74. Gillespie CS, Mustafa MA, Richardson GE, Alam AM, Lee KS, Hughes DM, et al. *Genomic Alterations and the Incidence of Brain Metastases in Advanced and Metastatic NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Thorac Oncol. 2023;18(12):1703-13.
75. Khasraw M, Yalamanchili P, Santhanagopal A, Wu C, Salas M, Meng J, et al. *Clinical Management of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, Brain Metastases, and Actionable Genomic Alterations: A Systematic Literature Review*. Adv Ther. 2024;41(5):1815-42.
76. De Carlo E, Bertoli E, Del Conte A, Stanzione B, Berto E, Revelant A, et al. *Brain Metastases Management in Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer in the Targeted Therapies Era*. Int J Mol Sci. 2022;23(12).

77. European Medicines Agency (EMA). *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. 13 December 2012. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. 2012.
78. Felip E, Cho BC, Gutierrez V, Alip A, Besse B, Lu S, et al. *Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA*. *Ann Oncol*. 2024;35(9):805-16.
79. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MARIPOSA)*, NCT04487080 2024 [06.12.2024]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04487080>.
80. Janssen-Cilag International NV. *EU Clinical Trials Register: A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer* 2024 [06.12.2024]. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000743-31/DE>.
81. Janssen-Cilag International NV. *CTIS: A Clinical Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer* 2024 [06.12.2024]. <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506576-27-00>.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Amivantamab*. 2022.
83. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen zur Studie MARIPOSA*. 2024.
84. European Medicines Agency (EMA). *CHMP extension of indication variation assessment report of Amivantamab*. 2024.
85. European Medicines Agency (EMA). *CHMP day 120 list of questions. Lazcluze. Lazertinib. Procedure No. EMEA/H/C/006074*. 2024.
86. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol Amendment 4. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. MARIPOSA*. 2023.
87. Janssen Research & Development, LLC. *Overview of updated efficacy from 13 May, 2024. Efficacy Summary: Study 73841937NSC3003. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First Line Treatment in Patients with EGFR Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. 2024.
88. Roeper J, Falk M, Tiemann M, Wessler C, Wiest G, Sackmann S, et al. *Risk of not receiving 2nd line therapy is high in EGFR mt+ pts: Real world data of certified lung cancer centers on treatment sequence in EGFR mt+ pts*. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):e21220-e.
89. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, et al. *Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315)*. *Lung Cancer*. 2021;152:174-84.
90. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Dietel M, Zirrgiebel U, Muehlenhoff L, et al. *Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study*. *BMC Cancer*. 2018;18(1):135.

91. Schoenfeld D. *Partial residuals for the proportional hazards regression model.*: Biometrika; 1982. p. 239-41.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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

Anhang 4-A1 Tabelle 4-120: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2024	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	amivantamab.mp.	53
2	(JNJ 61186372 or JNJ-61186372 or JNJ61186372).mp.	15
3	(JNJ 372 or JNJ-372 or JNJ372).mp.	5
4	Rybrevant.mp.	3
5	1 or 2 or 3 or 4	59
6	lazertinib.mp.	69
7	(jnj 73841937 or jnj-73841937 or jnj73841937*).mp.	10
8	jnj 1937.mp.	0
9	jnj-1937.mp.	0
10	jnj1937.mp.	0
11	(yh 25448 or yh-25448 or yh25448).mp.	4
12	(leclaza or lazcluze).mp.	0
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	69
14	5 or 13	92
15	remove duplicates from 14	87

Anhang 4-A1 Tabelle 4-121: Dokumentation der Recherche in Medline

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions (R) 1946 to December 02, 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	amivantamab.mp.	182
2	(JNJ 61186372 or JNJ-61186372 or JNJ61186372).mp.	13
3	(JNJ 372 or JNJ-372 or JNJ372).mp.	2

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

4	Rybrevant.mp.	14
5	1 or 2 or 3 or 4	165
6	lazertinib.mp.	59
7	(jnj 73841937 or jnj-73841937 or jnj73841937*).mp.	1
8	jnj 1937.mp.	0
9	jnj-1937.mp.	0
10	jnj1937.mp.	0
11	(yh 25448 or yh-25448 or yh25448).mp.	4
12	(leclaza or lazcluze).mp.	2
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	60
14	5 or 13	202
15	exp randomized controlled trial/	628758
16	controlled clinical trial.pt.	95644
17	randomized.ab.	670517
18	placebo.ab.	254044
19	clinical trials as topic.sh.	203931
20	randomly.ab.	447768
21	trial.ti.	323746
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1645551
23	exp animals/ not humans.sh.	5282468
24	22 not 23	1516684
25	randomized controlled trial.pt.	627077
26	randomized.mp.	1104360
27	placebo*.mp.	276899
28	25 or 26 or 27	1188990
29	14 and 24	26
30	14 and 28	19
31	29 or 30	28
32	remove duplicates from 31	27

Anhang 4-A1 Tabelle 4-122: Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2024 December 03	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp amivantamab/	580
2	amivantamab.mp.	607
3	(JNJ 61186372 or JNJ-61186372 or JNJ61186372).mp.	82
4	(JNJ 372 or JNJ-372 or JNJ372).mp.	33
5	Rybrevant.mp.	38
6	2171511-58-1.rm.	568
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	646
8	exp lazertinib/	267
9	lazertinib.mp.	276
10	(jnj 73841937 or jnj-73841937 or jnj73841937*).mp.	3
11	jnj 1937.mp.	0
12	jnj-1937.mp.	0
13	jnj1937.mp.	0
14	(yh 25448 or yh-25448 or yh25448).mp.	31
15	(leclaza or lazcluze).mp.	8
16	1903008-80-9.rm.	265
17	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	285
18	7 or 17	790
19	random*.tw.	2150563
20	placebo*.mp.	549989
21	double-blind*.tw.	258169
22	19 or 20 or 21	2437287
23	18 and 22	90
25	remove duplicates from 24	89

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhang 4-B1 Tabelle 4-123: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	06.12.2024
Suchstrategie	amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) OR JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant or lazertinib OR (jnj 73841937) OR (jnj-73841937) or jnj73841937 OR (yh 25448) OR (yh-25448) OR yh25448 OR leclaza OR lazcluze im Feld [Other Terms]
Link	Search for: Other terms: amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) OR JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant or lazertinib OR (jnj 73841937) OR (jnj-73841937) or jnj73841937 OR (yh 25448) OR (yh-25448) OR yh25448 OR leclaza OR lazcluze List Results ClinicalTrials.gov
Treffer	55

Anhang 4-B1 Tabelle 4-124: Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	06.12.2024
Suchstrategie	amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) OR JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant or lazertinib OR (jnj 73841937) OR (jnj-73841937) or jnj73841937 OR (yh 25448) OR (yh-25448) OR yh25448 OR leclaza OR lazcluze [Search Terms]
Treffer	15

Anhang 4-B1 Tabelle 4-125: Dokumentation der Recherche in CTIS

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	06.12.2024
Suchstrategie	[1] amivantamab [2] JNJ 61186372 [3] JNJ61186372 [4] JNJ-61186372 [5] JNJ 372 [6] JNJ372 [7] JNJ-372 [8] rybrevant [9] lazertinib [10] jnj 73841937 [11] jnj73841937 [12] jnj-73841937 [13] yh 25448 [14] yh25448 [15] yh-25448 [16] leclaza [17] lazcluze im Feld [Contain any of these terms]
Treffer	18 (Nach Bereinigung um mehrfach identifizierte Studien) [1] 14, [2] 14, [3] 1, [4] 14, [5] 0, [6] 0, [7] 0, [8] 1, [9] 9, [10] 8, [11] 0, [12] 8, [13] 0, [14] 1, [15] 0, [16] 0, [17] 0

Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) verzichtet werden (25).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Besse B, Lee SH, Lu S, Stroyakovskiy D, Yazici O, Rodriguez Cid JR, et al. <i>LBA55 Mechanisms of acquired resistance to first-line amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: An early analysis from the phase III MARIPOSA study</i> . Annals of oncology. 2024;35(Supplement 2):S1245-S1246.	Publikationstyp
2	Cho BC, Felip E, Hayashi H, Thomas M, Lu S, Besse B, et al. <i>MARIPOSA: Phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer</i> . Future Oncology. 2022;18(6):639-647.	Studienstatus
3	Cho BC, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, Lee SH, et al. <i>LBA14 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial</i> . Annals of oncology. 2023;34(Supplement 2):S1306.	Publikationstyp
4	Felip E, Cho BC, Gutierrez V, Alip A, Besse B, Lu S, et al. <i>Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with biomarkers of high-risk disease: A secondary analysis from the phase 3 MARIPOSA study</i> . Journal of clinical oncology. 2024;42(16 Supplement).	Publikationstyp
5	Gadgeel S, Cho BC, Lu S, Felip E, Hayashi H, Spira AI, et al. <i>Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC: Longer Follow-up of the MARIPOSA Study</i> . Journal of thoracic oncology. 2024;19(10 Supplement):S10-S11.	Publikationstyp
6	Lu S, Cho BC, Lee JS, Lee SH, Danchaivijitr P, Liu B, et al. <i>LBA10 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment among Asian patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): MARIPOSA subgroup analysis</i> . Annals of oncology. 2023;34(Supplement 4):S1661.	Publikationstyp
7	Nguyen D, Besse B, Cho BC, Lee SH, Lee KH, Lu S, et al. <i>Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-Line, EGFR-Mutant Advanced NSCLC: Patient-relevant Outcomes from</i>	Publikationstyp

	MARIPOSA. Journal of thoracic oncology. 2024;19(10 Supplement):S103-S104.	
8	Schnorbach J, Rosario Garcia Campelo M, Cho BC, Girard N, Lu S, Yoshioka H, et al. <i>Effect of Amivantamab Dose Interruptions on Efficacy and Safety of First-line Amivantamab Plus Lazertinib in EGFR-mutant Advanced NSCLC: Exploratory Analyses From the MARIPOSA study</i> . Oncology research and treatment. 2024;47(Supplement 2):207-208.	Publikationstyp
9	Schuler M, Cho BC, Felip E, Spira A, Girard N, Lee JS, et al. <i>Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib as First-line Treatment in Patients With EGFR-mutated, Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC): Primary Results From MARIPOSA, a Phase 3, Global, Randomized, Controlled Trial (Previously presented at ESMO Congress 2023, FPN:LBA14, Byoung Chul Cho et al. - Reused with permission.)</i> . Oncology research and treatment. 2024;47(Supplement 1):260-261.	Publikationstyp
10	Shreeve SM, Martinez M, Verheijen RB, Xie J, Sun T, Haddish-Berhane N, et al. <i>P76.73 MARIPOSA: Randomized Phase 3 Study of First-line Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib vs Lazertinib in EGFR-mutant NSCLC</i> . Journal of thoracic oncology. 2021;16(3 Supplement):S620-S621.	Studienstatus

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Anhang 4-D1 Tabelle 4-126: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	55	54	1
EU-CTR	15	14	1
CTIS	18	17	1
Summe	88	85	3

Anhang 4-D1 Tabelle 4-127: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT02609776	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/09/ A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT02609776	Vergleichs- therapie
2	NCT03046992	Yuhan Corporation. 2021/08/11/ A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of YH25448 in Patients With EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT03046992	Intervention
3	NCT03556436	Seoul National University Hospital. 2019/01/16/ An Open-label, Single-dose Phase 1 Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effects of Ethnicity and Food on Pharmacokinetics of YH25448 in Healthy Korean and Caucasian Volunteers https://clinicaltrials.gov/study/NCT03556436	Patienten- population
4	NCT03767075	Vall d'Hebron Institute of Oncology. 2024/04/25/ Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumours	Vergleichs- therapie

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT03767075	
5	NCT04075396	Janssen Research & Development LLC. 2024/02/28/ A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of YH25448 in Patients With EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075396	Intervention
6	NCT04077463	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/24/ An Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of JNJ-73841937 (Lazertinib), a Third Generation EGFR-TKI, as Monotherapy or in Combinations With JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT04077463	Vergleichs-therapie
7	NCT04085315	Collin Blakely. 2024/06/10/ A Phase I/Ib Study of Alisertib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085315	Intervention
8	NCT04248829	Yuhan Corporation. 2024/12/03/ A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Lazertinib Versus Gefitinib as the First-line Treatment in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Sensitizing Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT04248829	Intervention
9	NCT04410081	Janssen Research & Development LLC 2021/03/29/ An Open-Label Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-JNJ-73841937 (Lazertinib) After a Single Oral Dose in Healthy Male Participants https://clinicaltrials.gov/study/NCT04410081	Patienten-population
10	NCT04410094	Janssen Research & Development LLC. A Phase 1 Open-Label, Fixed-Sequence Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Steady-state Itraconazole and Rifampin on the Single-dose Pharmacokinetics of Lazertinib Tablets in Healthy Adult Participants https://clinicaltrials.gov/study/NCT04410094	Patienten-population
11	NCT04538664	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/24/ A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Patients With EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538664	Patienten-population
12	NCT04599712	Janssen Research & Development LLC, 2021/06/29/ Pre-Approval Access With Amivantamab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations Who Have Failed Platinum-Based Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT04599712	Patientenp-opulation
13	NCT04606381	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/24/	Vergleichs-therapie

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		An Open-label, Multicenter, Dose Escalation Phase 1b Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Delivery of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody for the Treatment of Advanced Solid Malignancies https://clinicaltrials.gov/study/NCT04606381	
14	NCT04829422	Yuhan Corporation. 2022/03/03/ Multi-center, Prospective, Early Access Program of Lazertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With T790M Mutation-positive After 1st/2nd Generation EGFR TKIs Therapy to Assess the Safety and Efficacy of Real World Evidence https://clinicaltrials.gov/study/NCT04829422	Patienten-population
15	NCT04945733	Janssen Pharmaceutical K.K. 2024/09/19/ A Phase 2, Open-label Study of Amivantamab in Subjects With Previously Treated Advanced or Metastatic Gastric or Esophageal Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT04945733	Patienten-population
16	NCT04965090	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024/10/17/ A Phase 2 Single-Arm Study of Amivantamab (JNJ-61186372) and Lazertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer With Progressive or New CNS Metastases on Previous Treatment https://clinicaltrials.gov/study/NCT04965090	Patienten-population
17	NCT04988295	Janssen Research & Development LLC. 2024/09/19/ A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination With Platinum-Based Chemotherapy Compared With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988295	Patienten-population
18	NCT05074940	Trisha Wise-Draper. 2024/02/26/ Phase II Study to Evaluate Amivantamab in Recurrent and Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma https://clinicaltrials.gov/study/NCT05074940	Patienten-population
19	NCT05076877	Janssen Research & Development LLC. 2022/06/27/ A Phase 1, Open-label, Study in Healthy Participants to Evaluate the Effect of Steady State Concentrations of Lazertinib (JNJ-73841937) on the Single-dose Pharmacokinetics of Probe Substrates (Midazolam, Rosuvastatin, and Metformin) https://clinicaltrials.gov/study/NCT05076877	Patienten-population
20	NCT05112952	Janssen Research & Development LLC. 2023/10/12/ A Single-Dose, Open-Label, Parallel-Group, Multi-Center Study to Evaluate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Lazertinib (JNJ-73841937) https://clinicaltrials.gov/study/NCT05112952	Patienten-population
21	NCT05117931	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024/11/22/ Phase II Study of Amivantamab in EGFR or MET- Amplified Esophagogastric Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT05117931	Patienten-population
22	NCT05162274	Yuhan Corporation. 2022/02/22/ An Open-label, Randomized, Fasted, Single-dose, Oral Administration, 2-sequence, 2-period Crossover Study to	Patienten-population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Assess Bioequivalence of Lazertinib Between Two Formulations in Healthy Adult Volunteers https://clinicaltrials.gov/study/NCT05162274	
23	NCT05241873	Blueprint Medicines Corporation. 2024/09/19/ Phase I/II Study of BLU-451 in Advanced Cancers With EGFR Exon 20 Insertion Mutations https://clinicaltrials.gov/study/NCT05241873	Patienten- population
24	NCT05299125	Latin American Cooperative Oncology Group. 2023/10/24/ A Single Arm, Phase 2 Study of Amivantamab, Lazertinib and Pemetrexed for First-line Treatment of Recurrent/Metastatic Non-small Cell Lung Cancers (NSCLCs) With EGFR Mutations https://clinicaltrials.gov/study/NCT05299125	Intervention
25	NCT05326425	Jin Hyoung Kang. 2022/04/20/ Lazertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Sensitizing Mutation Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Asymptomatic or Mild Symptomatic Brain Metastases After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor https://clinicaltrials.gov/study/NCT05326425	Patienten- population
26	NCT05338619	Yuhan Corporation. 2023/09/01/ A Phase II, Multicenter Study of Lazertinib as Consolidation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable, EGFR Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Chemoradiation Therapy (PLATINUM Trial) https://clinicaltrials.gov/study/NCT05338619	Patienten- population
27	NCT05377788	Samsung Medical Center. 2022/05/19/ Lazertinib Real-world Observational Study of in Pre-treated EGFR T790M Mutant With Advanced Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT05377788	Patienten- population
28	NCT05379595	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/24/ A Phase 1b/2, Open-Label Study of Amivantamab Monotherapy and in Addition to Standard-of-Care Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT05379595	Patienten- population
29	NCT05388669	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/24/ A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Lazertinib With Subcutaneous Amivantamab Compared With Intravenous Amivantamab in Patients With EGFR-mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on Osimertinib and Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388669	Patienten- population
30	NCT05395052	Fate Therapeutics. 2023/09/21/ A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT536 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors https://clinicaltrials.gov/study/NCT05395052	Intervention
31	NCT05469022	Konkuk University Medical Center. 2022/07/21/ A Phase II, Single-Center, Single-Arm, Prospective Study of Neoadjuvant Lazertinib Therapy in Resectable EGFR-	Patienten- population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Mutation Positive Lung Adenocarcinoma Patients Detected by Broncho-alveolar Lavage Fluid(BALF) Liquid Biopsy https://clinicaltrials.gov/study/NCT05469022	
32	NCT05477615	Korea University Anam Hospital. 2022/07/28/ Phase II Trial of Lazertinib and Pemetrexed/Carboplatin Combination in Patients With EGFR Positive, Metastatic NSCLC With Asymptomatic or Mild Symptomatic Brain Metastases After Failure of Osimertinib https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477615	Patienten- population
33	NCT05488314	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/24/ A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Amivantamab and Capmatinib Combination Therapy in Unresectable Metastatic Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT05488314	Intervention
34	NCT05498428	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/09/ A Phase 2, Open-Label, Parallel Cohort Study of Subcutaneous Amivantamab in Multiple Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors Including EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT05498428	Vergleichs- therapie
35	NCT05601973	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2024/11/01/ A Multicentre Single-arm Phase II Trial of Amivantamab, Lazertinib Plus Bevacizumab in Patients With EGFR-mutant Advanced NSCLC With Progression on Previous Third-generation EGFR-TKI https://clinicaltrials.gov/study/NCT05601973	Patienten- population
36	NCT05653427	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/30/ A Phase 2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Amivantamab Monotherapy in Participants With Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma https://clinicaltrials.gov/study/NCT05653427	Patienten- population
37	NCT05663866	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/09/ Subcutaneous Methotrexate, Oral Dexamethasone or Oral Montelukast for the Prevention of Infusion Related Reaction Associated With Amivantamab, an EGFR-MET Bispecific Antibody, Among Post-osimertinib Treated EGFRm NSCLC; SKIPPirr, a Phase 2 Study https://clinicaltrials.gov/study/NCT05663866	Patienten- population
38	NCT05716672	Yuhan Corporation. 2023/02/08/ Impact of Lazertinib Dose Modification on Effectiveness and Safety in EGFR T790M-Positive Advanced Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT05716672	Patienten- population
39	NCT05742594	Janssen Research & Development LLC. 2023/06/02/ A Phase 1, Open-label, Randomized, 4-Way Crossover Pivotal Study to Assess the Bioequivalence of Four Different Oral Tablet Formulations of Lazertinib (JNJ-73841937) in Healthy Adult Participants https://clinicaltrials.gov/study/NCT05742594	Patienten- population
40	NCT05801029	AstraZeneca. 2024/11/06/ A Phase II, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Osimertinib With	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Amivantamab as First-line Treatment in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (OSTARA) https://clinicaltrials.gov/study/NCT05801029	
41	NCT05845671	Janssen Research Development L. L. C. 2024/11/22/ A Phase 1 / 2, Open Label, Study of Amivantamab (JNJ-61186372) Among Participants With Advanced NSCLC Harboring ALK, ROS1, and RET Gene Fusions in Combination With Tyrosine Kinase Inhibitors https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845671	Patienten- population
42	NCT05862194	Yuhan Corporation. 2023/08/22/ Retrospective, External Comparator Study to Assess the Real-World Effectiveness of Lazertinib as the Second-Line Treatment Versus Platinum-based Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation+ Locally Advanced or Metastatic NSCLC https://clinicaltrials.gov/study/NCT05862194	Patienten- population
43	NCT05896683	Janssen Research & Development LLC. 2023/09/14/ A Phase 1, Open-label, Randomized, 2-Part, 2-Way Crossover Study in Healthy Adult Participants to Assess the Relative Bioavailability of Tablet Formulations of Lazertinib (JNJ-73841937) https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896683	Patienten- population
44	NCT05908734	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/24/ A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Amivantamab and Cetrelimab Combination Therapy in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT05908734	Intervention
45	NCT06083857	M.D. Anderson Cancer Center. 2024/06/21 An Open-Label Phase I/II Study to Evaluate the Safety and preliminary Efficacy of Amivantamab and Tepotinib Combination in MET-altered Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT06083857	Patienten- population
46	NCT06116682	SWOG Cancer Research Network. 2024/10/31/ A Phase II Study of Amivantamab in Participants With MET Amplification-Positive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (LUNG-MAP SUB-STUDY) https://clinicaltrials.gov/study/NCT06116682	Patienten- population
47	NCT06120140	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/26/ A Phase 2, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of Enhanced Versus Standard Dermatologic Management on Selected Dermatologic Adverse Events Among Patients With Locally Advanced or Metastatic EGFR-Mutated NSCLC Treated First-Line With Amivantamab + Lazertinib https://clinicaltrials.gov/study/NCT06120140	Vergleichs- therapie
48	NCT06247826	Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie. 2024/07/10/ Mechanisms of Resistance to Amivantamab in Patients With	Patienten- population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion https://clinicaltrials.gov/study/NCT06247826	
49	NCT06385080	Janssen Research & Development LLC. 2024/11/20/ A Phase 1b/2, Open-label Study of Amivantamab Monotherapy and Amivantamab in Addition to Standard of Care Therapeutic Agents in Participants With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma https://clinicaltrials.gov/study/NCT06385080	Patienten- population
50	NCT06532032	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/26/ A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Amivantamab and Docetaxel Combination Therapy in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532032	Intervention
51	NCT06585059	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Nanjing Shunxin Pharmaceutical Co. Ltd. 2024/09/05/ A Phase Ib Clinical Study of TQB2928 in Combination With a Third-Generation EGFR TKI in Patients With Advanced Non- Small Cell Lung Cancers https://clinicaltrials.gov/study/NCT06585059	Intervention
52	NCT06632236	Institute of Cancer Research - United Kingdom. 2024/11/06/ 5G-EMERALD: a Phase 1 Trial of Amivantamab in High Grade Malignant Brain Tumours Within the 5G Platform https://clinicaltrials.gov/study/NCT06632236	Patienten- population
53	NCT06662786	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/29/ A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Amivantamab and mFOLFOX6 or FOLFIRI Versus Cetuximab and mFOLFOX6 or FOLFIRI as First-line Treatment in Participants With KRAS/NRAS and BRAF Wild-type Unresectable or Metastatic Left-sided Colorectal Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT06662786	Patienten- population
54	NCT06667076	Janssen Research & Development, LLC. 2024/11/25/ A Phase 2b, Open-Label, Two-cohort Study of Subcutaneous Amivantamab in Combination With Lazertinib as First-Line Treatment, or Subcutaneous Amivantamab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy as Second-line Treatment, for Common EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non- Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT06667076	Vergleichs- therapie
EU-Clinical Trials Register			
55	2017-005108-89	Vall d'Hebron Institute of Oncology, 2019 Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in	Vergleichs- therapie

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89	
56	2019-003106-28	Janssen Research Development L. L. C. 2019 A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of YH25448 in Patients with EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003106-28	Intervention
57	2019-003126-25	Dizal Pharmaceutical Co Ltd. 2022 A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Efficacy of DZD9008 in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with EGFR or HER2 mutation https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003126-25	Intervention
58	2019-003296-19	Affimed GmbH. 2020 A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19	Patienten- population
59	2019-004814-32	Yuhan Corporation. 2020 A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Lazertinib versus Gefitinib as the First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Sensitizing Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004814-32	Intervention
60	2020-000633-40	Janssen-Cilag International N. V. 2020 A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins-mutated Locally Advanced https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000633-40	Patienten- population
61	2021-001825-33	Janssen-Cilag International N. V. 2021 A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001825-33	Patienten- population
62	2021-002337-42	Etop Ibcsg Partners Foundation. A multicentre single-arm phase II trial of amivantamab, lazertinib plus bevacizumab in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC with progression on previous third generation EGFR TKI	Patienten- population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002337-42	
63	2021-005879-40	Daiichi Sankyo Inc. 2022 HERTHENA–Lung02: A Phase 3, Randomized, Open-label Study of Patritumab Deruxtecan Versus Platinum-based Chemotherapy in Metastatic or Locally Advanced Epidermal Growth Factor Receptor-mutated (EGFRm) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005879-40	Patienten- population
64	2021-006629-23	Janssen-Cilag International N. V. 2022 A Phase 1b/2, Open-Label Study of Amivantamab Monotherapy and in Addition to Standard-of-Care Chemotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006629-23	Patienten- population
65	2022-000485-18	Janssen-Cilag International N. V. 2023 A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Amivantamab and Capmatinib Combination Therapy in Unresectable Metastatic Non-small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000485-18	Intervention
66	2022-000525-25	Janssen-Cilag International N. V. 2022 A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Lazertinib with Subcutaneous Amivantamab Administered via Manual Injection Compared with Intravenous Amivantamab or Amivantamab Subcutaneous On Body Delivery System in Patients with EGFR-mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on Osimertinib and Chemotherapy. PALOMA-3 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000525-25	Patienten- population
67	2022-000526-21	Janssen-Cilag International N. V. 2023 A Phase 2, Open-Label, Parallel Cohort Study of Subcutaneous Amivantamab in Multiple Regimens in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors including EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000526-21	Vergleichs- therapie
68	2022-000974-25	Janssen-Cilag International N. V. 2023 Evaluation of Amivantamab Infusion Related Reaction Mitigation https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000974-25	Patienten- population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
69	2024-512288-29-00	ETOP IBCSG Partners Foundation, N/A ETOP 18-21 AMAZE-lung: A clinical study exploring the effect of amivantamab and lazertinib plus bevacizumab treatment, in people diagnosed with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) that shows a change (mutation) in the EGFR gene and has spread to other parts of the body during or after treatment with osimertinib or lazertinib. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512288-29-00	Patienten- population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	2022-502814-99-00	Janssen - Cilag International. 30/05/2023 A Phase 1, Open-label, Randomized, 2-Part, 2-Way Crossover Study in Healthy Adult Participants to Assess the Relative Bioavailability of Tablet Formulations of Lazertinib https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502814-99-00	Patienten-population
71	2022-501452-29-00	Janssen - Cilag International. 28/08/2024 Study of Combination Therapy With Amivantamab and Cetrelimab in Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (PolyDamas) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501452-29-00	Intervention
72	2024-512045-16-00	Janssen Cilag International. 18/08/2022 A Clinical Study of Lazertinib with Subcutaneous Amivantamab Compared with Intravenous Amivantamab in Patients with EGFR-mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on Osimertinib and Chemotherapy https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512045-16-00	Patienten-population
73	2023-505662-28-00	Universitaetsklinikum Essen AöR. 30/10/2024 Preoperative amivantamab or amivantamab and carboplatin/pemetrexed treatment in patients with resectable non-small-cell lung cancer harboring oncogenic EGFR mutations (NEOpredict-EGFR) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505662-28-00	Patienten-population
74	2023-506033-29-00	Janssen - Cilag International. 09/10/2020 A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506033-29-00	Patienten-population
75	2023-508418-40-00	Janssen Cilag International. N/A A Phase 1b/2, Open-label Study of Amivantamab Monotherapy and Amivantamab in Addition to Standard of Care Therapeutic Agents in Participants with Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508418-40-00	Patienten-population
76	2023-508256-19-00	Janssen Cilag International. 15/07/2024 A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Amivantamab and Capmatinib Combination Therapy in Unresectable Metastatic Non-small Cell Lung Cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508256-19-00	Intervention
77	2023-509435-11-00	Janssen Cilag International. 21/02/2019 A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Amivantamab (JNJ61186372), a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509435-11-00	Vergleichs-therapie
78	2023-505065-91-00	Janssen - Cilag International. 30/01/2023	Vergleichs-therapie

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		A Phase 2, Open-Label, Parallel Cohort Study of Subcutaneous Amivantamab in Multiple Regimens in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors including EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505065-91-00	
79	2023-505863-35-00	Janssen - Cilag International. 20/03/2024 Randomized open-label Phase 2 trial evaluating the impact of enhanced versus standard dermatologic management on selected dermatologic adverse events among patients with first-line locally advanced or metastatic EGFR-mutated NSCLC treated with amivantamab + Lazertinib https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505863-35-00	Vergleichs-therapie
80	2023-506518-33-00	Janssen - Cilag International. 10/11/2021 A Clinical Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506518-33-00	Patienten-population
81	2023-506578-11-00	Janssen - Cilag International. 25/04/2023 Evaluation of Amivantamab Infusion Related Reaction Mitigation https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506578-11-00	Patienten-population
82	2023-506517-22-00	Janssen - Cilag International. 31/08/2022 A Phase 1b/2, Open-Label Study of Amivantamab Monotherapy and in Addition to Standard-of-Care Chemotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506517-22-00	Patienten-population
83	2024-514238-19-00	Vall D Hebron Institute Of Oncology. 28/03/2018 A modular multi-Basket trial to improve personalized medicine in cancer patients https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514238-19-00	Vergleichs-therapie
84	2023-506577-35-00	Janssen - Cilag International. 08/09/2020 A Clinical Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of JNJ- 73841937 (Lazertinib), a Third Generation EGFR-TKI, as Monotherapy or in Combinations With JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506577-35-00	Intervention
85	2024-514771-18-00	Yuhan Corp. 15/12/2020 A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Lazertinib versus Gefitinib as the First-line	Vergleichs-therapie

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Sensitizing Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514771-18-00	
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date Clinical Trials Information System (CTIS): Start Date			

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Anhang 4-E Tabelle 4-128 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 Anhang 4-E Tabelle 4-128 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Anhang 4-E Tabelle 4-128: Studiendesign und -methodik für Studie MARIPOSA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Amivantamab und Lazertinib mit dem Einzelwirkstoff Osimertinib als Erstlinientherapie bei Patienten mit einem EGFR-mutiertem (Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R)) lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), für die eine kurative Therapie nicht in Frage kommt. Hypothese Die Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer Therapie mit Osimertinib als Einzelwirkstoff bei Patienten mit einem EGFR-mutiertem (Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R)) lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), für die eine kurative Therapie nicht in Frage kommt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation • Randomisiert • Zuteilungsverhältnis: 2:2:1 • Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer • Stratifizierung der Randomisierung nach Mutationstyp (EGFR-Exon-19-Del vs. EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Vorgeschichte von Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) Verblindung Teil-verblindet • Arm A: nicht verblindet (Open-Label) • Arm B: doppelt verblindet • Arm C: doppelt verblindet Design • dreiarstig, parallel, aktivkontrolliert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienorganisation • multizentrisch, global Phase • III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Originales Protokoll: 5. Juni 2020 Amendment DEU-1: 23. September 2020 Reaktion auf das Feedback der Gesundheitsbehörde in Deutschland • Schwangerschaftstests müssen in jedem Behandlungszyklus vorgenommen werden • Dosisanpassungen oder Absetzen der Behandlung im Falle von Toxizität oder unerwünschten Ereignissen. Amendment DEU-2: 29. März 2021 Reaktion auf das Feedback der Gesundheitsbehörde in Deutschland Klarstellung, dass die Teilnehmer persönlich die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie geben müssen. Verweise auf einen rechtlichen Vertreter, der im Namen eines Teilnehmers die Einwilligung nach Aufklärung erteilt, wurden gestrichen. Amendment DEU-3: 21. April 2021 Reaktion auf das Feedback der Gesundheitsbehörde in Deutschland Klarstellung, dass Teilnehmer, die eine Kontraindikation für eine MRT des Gehirns haben, von der Studie ausgeschlossen sind. Verweise auf einen CT-Scan des Gehirns bei Kontraindikationen für eine MRT wurden gestrichen. Amendment 1: 22. April 2021 Klarstellungen zu Studienverfahren auf der Grundlage der Rückmeldungen des Investigators und Gesundheitsbehörden • Die Anforderungen für Schwangerschaftstests und Verhütungsmethoden wurden präzisiert • Der Schedule of Activities wurde präzisiert • Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden präzisiert, um sicherzustellen, dass nur die vorgesehene Zielpopulation eingeschlossen wurde. • Die Vorgabe für die Verwendung von Begleitmedikamenten, die CYP3A4/5 induzieren, hemmen oder Substrate von CYP3A4/5 sind, wurden auf der Grundlage neuer Daten über die Wechselwirkung zwischen der Studienbehandlung und möglichen Begleitmedikamenten überarbeitet.

		• Es wurden mehrere Klarstellungen vorgenommen, um die Durchführung der Studie zu erleichtern, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Leitlinien zur Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis und zum Absetzen der Behandlung sowie zur Klärung der Anforderungen für die Entnahme von Gewebeproben. • Die Verpflichtung des Sponsors, den Teilnehmern nach Abschluss der Studie weiterhin Zugang zum Prüfpräparat zu gewähren, wurde hinzugefügt. • Der eigenständige COVID-19-Anhang wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Teilnehmer nicht von der Studie ausgeschlossen werden, wenn sie Nicht-Lebendimpfstoffe erhalten haben, die von den örtlichen Gesundheitsbehörden entweder zugelassen oder für die Notfallverwendung genehmigt wurden (z. B. COVID-19). Amendment 2: 23. September 2021 • Es wurden Klarstellungen zu den Bewertungen der Tumor- und Gehirn-Bildgebung vorgenommen. • Es wurden zusätzliche Informationen zur Amivantamab-Infusion und zu den IRRs bereitgestellt. • Es wurden zusätzliche Informationen über den Umgang mit Parästhesien hinzugefügt und eine überarbeitete Leitlinie für die Einleitung und den Verlauf der Kortikosteroidtherapie bei Pneumonitis. • Es wurden Klarstellungen zu den Anforderungen an CT- und MRT-Bewertungen bei Therapieende hinzugefügt. Amendment 2/DEU-3: 20. Oktober 2021 Zu diesem Zeitpunkt wurden keine spezifischen Änderungen für Deutschland vorgenommen. Amendment 3: 22. August 2022 • Einführung des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse „venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)“ und den damit verbundenen Maßnahmen zur Überwachung und Prophylaxe dieser Ereignisse. Zudem erfolgt eine Angleichung des Protokolls an die in der Studienarztbroschüre enthaltenen Informationen zur Sicherheit der Teilnehmer • Klarstellungen im Zeitplan für Untersuchungen und Visiten, den Zeitpunkt der pharmakokinetischen (PK) Probenahme, die Meldung einer symptomatischen Progression während des Nachbeobachtungszeitraums und die Dokumentation der ophthalmologischen Untersuchungsergebnisse sowie die Meldung von Überdosierungen im eCRF. • Der Schedule of Activities wurde in Bezug auf die Informationen über den Zeitpunkt der Bildgebung und Übermittlung an den zentralen Anbieter, die Informationen über die Nachuntersuchungen und den Visitenplan für Teilnehmer, die Amivantamab dauerhaft absetzen und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Lazertinib fortsetzen, für diese Studie konkretisiert, um Flexibilität zu bieten, Fehler zu begrenzen und die Einhaltung der erforderlichen Studienverfahren zu gewährleisten. Amendment 3/DEU-3: 26. August 2022 Zu diesem Zeitpunkt wurden keine spezifischen Änderungen für Deutschland vorgenommen. Amendment 4: 14. November 2023 • Erweiterung der Studie um eine Open-Label-Extension-Phase (OLE), um weiterhin Daten von klinischer Relevanz/Wichtigkeit zu sammeln und gleichzeitig die Belastung der Teilnehmer nach der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Entblindung zu reduzieren. • Nach Abschluss der OLE-Phase wird eine LTE-Phase (Long-Term-Extension) eingefügt, um weiterhin Zugang zur Studienbehandlung zu ermöglichen. • Änderungen im Zusammenhang mit der dringenden Sicherheitsmaßnahme (Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse [VTE] bei der Kombination von Amivantamab und Lazertinib) und im Zusammenhang mit der Behandlung von Pneumonitis/interstitieller Lungenerkrankung (ILD), um die Patientensicherheit zu optimieren. • Anpassung des Protokolls im Zusammenhang mit der Einhaltung der Umstellung auf die Clinical Trial Regulations (CTR) der Europäischen Union (EU)/des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR),
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Jeder potenzielle Studienteilnehmer, der in die Studie eingeschlossen wird, muss alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen: 1. Der Patient muss ≥ 18 Jahre alt sein (oder das gesetzliche Mindestalter gemäß lokaler Rechtsprechung dort wo die Studie durchgeführt wird). 2. Der Patient muss ein neu diagnostiziertes, histologisch oder zytologisch bestätigtes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC aufweisen, welches behandlungsnaiv ist und für welches eine kurative Therapie, einschließlich chirurgischer Resektion oder Chemoradiotherapie, nicht in Frage kommt. 3. Der Tumor (der Einschlusskriterium Nr. 2 erfüllt) trägt die EGFR-Exon-19-Deletionen oder die EGFR-Exon-21-Substitutionmutationen (L858R) nachgewiesen durch einen von der FDA zugelassenen oder anderweitig validierten Test in einem CLIA-zertifizierten Labor (Studienzentren in den USA) oder einem akkreditierten lokalen Labor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Studienzentren außerhalb der USA) gemäß Standard of Care. 4. Obligatorische Einreichung von ungefärbtem Gewebe aus dem Tumor, dass die Kriterien gemäß Einschlusskriterium Nr. 2 erfüllt (in ausreichender Menge) und Blut. 5. Toxizität aus vorherigen Krebstherapie müssen auf "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) Grad 1 oder zum Baselinelevel zurückgegangen sein. 6. Der Patient muss mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v1.1 haben, die bisher nicht bestrahlt wurde. Messbare Läsionen sollten während der Untersuchung nicht biopsiert worden sein, aber wenn nur eine nicht bestrahlte messbare Läsion vorhanden ist, kann sie einer diagnostischen Biopsie unterzogen werden und als akzeptable Zielregion gelten, sofern die Ausgangsscans des Tumors mindestens 14 Tage nach der Biopsie durchgeführt werden. 7. Der Patient muss über eine ausreichende Organ- und Knochenmarkfunktion verfügen, ohne dass eine Vorgeschichte von Erythrozytentransfusionen, Thrombozytentransfusionen oder Granulozyten-koloniestimulierendem Faktor (G-CSF) innerhalb von 7 Tagen vor dem Testdatum besteht: • Hämoglobin ≥ 10 g/dl • Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ohne vorherige Verwendung von G-CSF • Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ • Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $\leq 3 \times$ oberer Grenzwert des Normalbereichs (ULN) • Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN (Patienten mit Gilbert-Syndrom können teilnehmen, wenn das konjugierte Bilirubin innerhalb normaler Grenzen liegt) • Serum-Kreatinin $< 1,5 \times$ ULN und Kreatinin-Clearance > 45 ml/min, gemessen oder berechnet: Cockcroft-Gault-Formel zur geschätzten Kreatinin-Clearance • Wenn der Urinest Bakterien und Leukozyten zeigt, muss vor der Randomisierung eine Urinkultur durchgeführt werden, um eine Harnwegsinfektion auszuschließen. 8. Der Patient muss den Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status von 0 oder 1 haben. 9. Der Patient muss eine Einverständniserklärung (ICF) unterzeichnen in der angegeben ist, dass er oder sie den Zweck und die für die Studie erforderlichen Verfahren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen.

		10. Eine gebärfähige Frau muss einen negativen Serum-Schwangerschaftstest bei der Untersuchung und innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienbehandlung haben und sich während der Studie weiteren Serum- oder Urinschwangerschaftstests zustimmen. 11. Eine Frau muss (gemäß der Definition in Anhang 4: Empfängnisverhütungshinweise und Erhebung von Schwangerschaftsinformationen) einen der folgenden Punkte erfüllen: a) Nicht gebärfähig b) Gebärfähig und echte Abstinenz während der gesamten Studiendauer, einschließlich bis zu 6 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienbehandlung c) Gebärfähig und praktiziert 2 Verhütungsmethoden, einschließlich 1 hocheffektiver benutzerunabhängiger Methode und einer zweiten Methode (Beispiele für hochwirksame Verhütungsmethoden finden Sie in Anhang 4: Empfängnisverhütungsrichtlinien und Erfassung von Schwangerschaftsinformationen). Die Patientin muss zustimmen, die Verhütungsmethoden während der gesamten Studie und bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung fortzusetzen. Hinweis: Wenn sich die Gebärfähigkeit nach Studienbeginn ändert (z.B. eine Frau, die nicht heterosexuell aktiv ist, aktiv wird oder ein Mädchen ihre erste Regelblutung hat), muss die Frau eine Verhütungsmethode wie oben beschrieben beginnen. 12. Eine Frau muss während der Studie und für 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zustimmen, keine Eizellen (Ova, Oozyten) für assistierte Reproduktionszwecke zu spenden. 13. Ein Mann muss während der Studie und für 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung ein Kondom verwenden, wenn er an einer Aktivität beteiligt ist, bei der Ejakulat an eine andere Person übertragen werden kann. Ein Mann, der sexuell aktiv mit einer gebärfähigen Frau ist, muss zusätzlich ein Kondom mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen verwenden und seine Partnerin muss ebenfalls eine hochwirksame Verhütungsmethode praktizieren (z. B. die regelmäßige Anwendung hormoneller Verhütungsmethoden in Form von Pillen, Injektionen oder Implantaten; Verwendung einer intrauterinen Vorrichtung [IUD] oder eines intrauterinen hormonfreisetzenden Systems [IUS]). Falls der Patient sterilisiert ist, muss er dennoch ein Kondom (mit oder ohne Samenabtötungsmittel) verwenden, um das Risiko einer Infektionsübertragung durch Ejakulation zu minimieren, aber seine weibliche Partnerin muss keine Verhütungsmethode anwenden.

		14. Ein männlicher Patient darf während der Studie und mindestens 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienbehandlung keine Samenspende für Reproduktionszwecke durchführen. 15. Der Patient muss bereit und in der Lage sein, sich an die in diesem Protokoll festgelegten Lebensstilbeschränkungen zu halten. Ausschlusskriterien: Jeder potenzielle Studienteilnehmer, der eines der folgenden Kriterien erfüllt, wird von der Studienteilnahme ausgeschlossen: 1. Der Patient hat eine vorherige systemische Behandlung für eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten (eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie für eine Erkrankung im Frühstadium ist zulässig, wenn diese vor mehr als 12 Monate vor dem Auftreten der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung verabreicht wurde). 2. Der Patient hat symptomatische Hirnmetastasen. Ein Patient mit asymptomatischen oder zuvor behandelten und stabilen Hirnmetastasen kann an dieser Studie teilnehmen. Patienten, die eine definitive Strahlentherapie oder eine chirurgische Behandlung gegen symptomatische oder instabile Hirnmetastasen erhalten haben und seit mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung klinisch stabil und symptomfrei sind, sind zur Teilnahme berechtigt, vorausgesetzt sie haben entweder die Behandlung mit Kortikosteroiden abgesetzt oder erhalten eine niedrig dosierte Kortikosteroidbehandlung (≤ 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent) seit mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung. 3. Der Patient hat eine aktuelle oder frühere Krankheitsgeschichte einer Leptomeningealerkrankung. 4. Patient mit unbehandelter Rückenmarkskompression. Ein Patient, der mit einer Operation oder Strahlentherapie definitiv behandelt wurde und seit mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung einen stabilen neurologischen Zustand hat, ist zur Teilnahme berechtigt, vorausgesetzt er hat die Behandlung mit Kortikosteroiden abgesetzt oder erhält eine niedrig dosierte Kortikosteroidbehandlung (≤ 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent). 5. Der Patient hat unkontrollierbare tumorbedingte Schmerzen (symptomatische Läsionen, die durch palliative Strahlentherapie behandelbar sind [z. B. Knochenmetastasen oder Metastasen, die eine Nerveneinklemmung verursachen], sollten vor Screening behandelt werden). 6. Der Patient hat eine aktuelle oder frühere Krankheitsgeschichte von Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis, einschließlich medikamenteninduzierter oder strahlungsbedingter ILD/Pneumonitis.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Der Patient hat eine unkontrollierbare Erkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: • Unkontrollierte Diabetes • Andauernde oder aktive Infektion (einschließlich Infektionen, die eine Behandlung mit antimikrobieller Therapie erfordern [Patienten müssen 1 Woche vor Beginn der Studienbehandlung Antibiotika Therapie abgeschlossen haben] oder diagnostizierte oder vermutete virale Infektion). • Aktive Blutungsdiathese • Beeinträchtigte Sauerstoffversorgung, die eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr erfordert • Therapieresistente Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit, das Produkt zu schlucken oder vorherige signifikante Darmresektion, die eine ausreichende Absorption der Studienbehandlung ausschließen würde • Psychische Krankheit, soziale Situation oder andere Umstände, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken würden • Jeder ophthalmologische Zustand, der klinisch instabil ist 8. Der Patient hat eine gleichzeitige oder frühere maligne Erkrankung, die nicht die zu untersuchende Erkrankung in dieser Studie ist. Die folgenden Ausnahmen erfordern eine Konsultation mit dem medizinischen Monitor: a) Nicht muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC), der innerhalb der letzten 24 Monate als vollständig geheilt angesehen wird. b) Hautkrebs (nicht-Melanom oder Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate als vollständig geheilt angesehen wird. c) Nicht-invasiver Gebärmutterhalskrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate als vollständig geheilt angesehen wird. d) Lokalisierter Prostatakrebs (N0M0): • Mit einem Gleason-Score von 6, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde oder unbehandelt und in Überwachung ist, • Mit einem Gleason-Score von 3+4, der mehr als 6 Monate vor der vollständigen Studienuntersuchung behandelt wurde und als sehr geringes Rückfallrisiko gilt, • Oder mit einer Vorgeschichte von lokalisierter Prostatakrebs und derzeitiger Androgenentzugstherapie mit einem sehr geringen Rückfallrisiko. e) Brustkrebs: • Lobuläres Karzinom in situ oder duktales Karzinom in situ, der als vollständig geheilt angesehen wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		f) Der Patient wurde mit einer kurativen Therapie behandelt und gilt nach 5 Jahren ohne Anzeichen eines Krankheitsrückfalls seit Beginn dieser Therapie als geheilt. 9. Der Patient hat eine aktive kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: • Eine Krankheitsgeschichte von tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von einem Monat vor der Randomisierung oder einer der folgenden Ereignisse innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung: Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, koronare/periphere arterielle Bypass-Operation oder ein akutes koronares Syndrom. Klinisch nicht signifikante Thrombosen wie nicht-obstruktive katheterassoziierte Thromben, zufällige oder asymptomatische Lungenembolien sind keine Ausschlusskriterien. • Verlängertes korrigiertes QT-Intervall nach Fridericia (QTcF >470 ms), klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern mit unkontrollierter Frequenz) oder Abnormalitäten in der Leitung oder Morphe des Elektrokardiogramms (EKG) (z.B. vollständiger linksschenkelblock, dritter- oder zweitgradiger Herzblock, PR-Intervall >250 ms) oder elektrophysiologische Erkrankung (z.B. Implantation eines kardioverter-Defibrillators). • Faktoren, die das Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls (QTc) oder das Risiko von arrhythmischen Ereignissen erhöhen, wie Hypokaliämie, angeborenes Long-QT-Syndrom, familiäre Vorgeschichte von Long-QT-Syndrom oder unerklärlicher plötzlicher Tod von Familienangehörigen unter 40 Jahren oder gleichzeitige Medikamente, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Torsades de Pointes auslösen können. • Unkontrollierter (anhaltender) Bluthochdruck: systolischer Blutdruck >160 mm Hg; diastolischer Blutdruck >100 mm Hg. • Herzinsuffizienz (CHF), definiert als eine New York Heart Association (NYHA) Klasse III-IV oder Krankenhausaufenthalt wegen CHF (beliebige NYHA-Klasse) innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung. • Eine aktuelle oder frühere Vorgeschichte von Perikarditis, klinisch instabilem Perikarderguss oder Myokarditis. Ein Perikarderguss, der aufgrund der zu untersuchenden Krankheit vorliegt, ist zulässig, wenn er bei der Untersuchung stabil ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Baseline linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) entweder <50% oder unterhalb der unteren Grenze des Normalen (LLN) gemäß den institutionellen Richtlinien, ermittelt durch eine Echokardiografie (ECHO) oder eine multigate-Akquisition (MUGA) Scan zu Baseline. 10. Der Patient hat bekannte Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber den Hilfsstoffen, die bei der Formulierung von Amivantamab, Lazertinib oder Osimertinib verwendet werden, oder eine Kontraindikation für die Anwendung von Osimertinib (siehe Fachinformationen von Amivantamab und Lazertinib und lokale Verschreibungsdaten für Osimertinib). 11. Der Patient nimmt derzeit Medikamente oder pflanzliche Ergänzungsmittel ein, von denen bekannt ist, dass sie starke CYP3A4/5-Induktoren sind, und kann die Einnahme für eine angemessene Auswaschungsperiode vor der Randomisierung nicht abbrechen. 12. Der Patient hat bereits eine Behandlung mit einem EGFR-TKI erhalten. 13. Der Patient hat innerhalb der letzten 12 Monate vor der Randomisierung ein Prüfmedikament erhalten oder nimmt derzeit an einer klinischen Prüfung teil. 14. Der Patient ist schwanger, stillt oder plant während der Teilnahme an dieser Studie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Studienbehandlung schwanger zu werden. 15. Der Patient plant, während der Teilnahme an dieser Studie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Studienbehandlung ein Kind zu zeugen. 16. Der Patient hat eine Erkrankung, wodurch eine Teilnahme nach Ansicht des Investigators nicht im besten Interesse des Teilnehmers ist (z. B. das Wohlbefinden gefährden) oder die die protokollspezifischen Bewertungen verhindern, einschränken oder verfälschen könnte. 17. Der Patient hat bei der Vorsorgeuntersuchung: - Positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) Hinweis: Studienteilnehmer mit einer Vorgeschichte von HBV, die durch positive Hepatitis-B-Core-Antikörper nachgewiesen wurde, sind teilnahmeberechtigt, wenn sie beim Screening 1) ein negatives HBsAg und 2) eine HBV-DNA (Viruslast) unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze gemäß lokalem Test aufweisen. Studienteilnehmer mit einem positivem HBsAg aufgrund einer kürzlich erfolgten Impfung sind teilnahmeberechtigt, wenn die HBV-DNA (Viruslast) unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze gemäß lokalem Test liegt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Positives Hepatitis-C-Antikörper (Anti-HCV) Hinweis: Patienten mit einer Vorgeschichte von HCV, die eine antivirale Behandlung abgeschlossen haben und ein anschließend subsequentiell dokumentiertes HCV RNA unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze gemäß lokalem Test aufweisen, sind teilnahmeberechtigt. • Andere klinisch aktive infektiöse Lebererkrankungen 18. Der Patient ist positiv auf das humane Immundefizienzvirus (HIV) getestet und erfüllt eine oder mehrere der folgenden Bedingungen: • Er erhält keine hochaktive antiretrovirale Therapie (ART). • Es gab innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Vorsorgeuntersuchung eine Änderung in der ART. • Er erhält eine ART, die sich mit der Studienbehandlung überlagern kann (vor der Einschreibung empfiehlt es sich, den Sponsor um Überprüfung der Medikation zu bitten). • CD4-Wert <350 bei Screening. • AIDS-definierende opportunistische Infektion innerhalb von 6 Monaten vor Screening. • Die Zustimmung zu Beginn einer ART und zum Einhalten der ART über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen wird nicht gegeben, und der HIV-Viruslastwert liegt am Ende des 4-wöchigen Zeitraums unter 400 Kopien/mL (um sicherzustellen, dass die ART vertragen wird und das HI-Virus unter Kontrolle ist). 19. Der Patient hatte innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung eine größere Operation, ausgenommen die Platzierung einer Gefäßzugangsstelle oder einer Tumorbiopsie, oder er hat eine bedeutende traumatische Verletzung erlitten, oder er wird sich von einer Operation nicht vollständig erholt haben, oder er hat eine geplante Operation während des Zeitraums, in dem der Patient voraussichtlich an der Studie teilnimmt. Hinweis: Patienten mit geplanten chirurgischen Eingriffen unter örtlicher Betäubung können teilnehmen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische und globale Studie durchgeführt in 262 Zentren, von denen 219 Zentren Studienteilnehmer einschlossen in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Israel, Italien, Japan, Malaysia, Mexiko, den Niederlanden, Polen, Portugal, der Russischen Föderation, Südkorea, Spanien, Taiwan, Thailand, der Türkei, der Ukraine, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten (einschließlich Puerto Rico)

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Screening-Phase: Wenn eine Tumordiagnostik erforderlich ist, um die Einschlusskriterien zu erfüllen, kann die Biopsie jederzeit vor der Randomisierung durchgeführt werden, sofern eine Zustimmung erteilt wurde. Alle anderen Screening-Verfahren müssen innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung abgeschlossen sein. Behandlungszyklus: • Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage • Behandlungsarm A: Behandlung mit Amivantamab (einmal wöchentlich in Zyklus 1 und dann einmal alle 2 Wochen) und Lazertinib (einmal täglich) • Behandlungsarm B: Behandlung mit Osimertinib (einmal täglich) • Behandlungsarm C: Behandlung mit Lazertinib (einmal täglich) <u>Behandlungsarm A (Amivantamab + Lazertinib):</u> <i>Amivantamab</i> Die Dosierung von Amivantamab richtet sich nach dem Körpergewicht des Teilnehmers beim Screening: 1050 mg (bei einem Körpergewicht von <80 kg) oder 1400 mg (bei einem Körpergewicht von ≥80 kg). Amivantamab wird als IV-Infusion in 28-tägigen Zyklen wie folgt verabreicht: • Zyklus 1: einmal wöchentlich (mit Aufteilung der ersten Dosis auf Tag 1 [350 mg] und Tag 2 [700 mg, wenn Körpergewicht <80 kg oder 1050 mg, wenn das Körpergewicht ≥80 kg ist]) • Zyklen 2+: Tag 1 und 15 eines jeden Zyklus • Das Präparat muss für alle Gaben des Zyklus 1 über eine periphere Vene infundiert werden • Die Infusion über einen zentralen Zugang ist für die nachfolgenden Gaben ab der Dosis von Tag 1 des Zyklus 2 zulässig <i>Lazertinib</i> • Lazertinib 240 mg (3 x 80 mg Tabletten) wird einmal täglich oral selbst (mit oder ohne Nahrung) eingenommen, beginnend mit Zyklus 1, Tag 1 • In Arm A sollte Lazertinib nicht mehr als 15 Minuten vor dem Beginn jeder Amivantamab-Infusion verabreicht werden • Lazertinib sollte möglichst jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden, und zwar im Abstand von etwa 24 Stunden <u>Behandlungsarm B (Osimertinib):</u> <i>Osimertinib</i> • Osimertinib 80 mg (1 x 80 mg Kapsel) wird einmal täglich oral selbst (mit oder ohne Nahrung) eingenommen, beginnend mit Zyklus 1, Tag 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Osimertinib sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden, wenn möglich im Abstand von etwa 24 Stunden <u>Behandlungsarm C (Lazertinib):</u> <i>Lazertinib</i> - Lazertinib 240 mg (3 x 80 mg Tabletten) wird einmal täglich oral selbst (mit oder ohne Nahrung) eingenommen, beginnend mit Zyklus 1, Tag 1 - Lazertinib sollte möglichst jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden, und zwar im Abstand von etwa 24 Stunden OLE: Die Teilnehmer haben die Möglichkeit, ihre derzeitige Studienbehandlung in der OLE-Phase bis zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens fortzusetzen, nach der die Studie in eine Langzeitverlängerungsphase (LTE) übergeht. In den verblindeten Studienarmen B und C wird die Verblindung aufgehoben und die Placebo-Gabe ausgesetzt. LTE: Teilnehmer, die zum Zeitpunkt des Abschlusses der OLE weiterhin von der/den Studienbehandlung(en) profitieren, können innerhalb der Studie weiterhin Zugang zu der/den Studienbehandlung(en) erhalten, indem sie in die LTE-Phase übergehen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS) (gemäß RECIST v1.1-Richtlinien) bei Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib, bewertet durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR) Sekundäre Zielkriterien: - Gesamtüberleben (OS) - Objektive Ansprechrates (ORR) - Dauer des Ansprechens (DOR) - Progressionsfreies Überleben nach der ersten Folgetherapie (PFS2) - Zeit bis zur symptomatischen Progression (TTSP) - Intrakranielles progressionsfreies Überleben (intracranial PFS) - Vorkommen und Schwere von unerwünschten Ereignissen (AEs) - Patientenberichtete Endpunkte Explorative Zielkriterien: - PFS bewertet durch den Investigator - Krankheitskontrollrate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zum Therapieabbruch • Zeit bis zur nachfolgenden Therapie • Intrakranielle objektive Ansprechrate • Intrakranielle Dauer der Antwort • Zeit bis zum intrakraniellen Krankheitsfortschritt • Zeit bis zum Ansprechen • EQ-5D-5L
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Geplante Randomisierung von etwa 1000 Patienten • Berechnung der Fallzahl unter Berücksichtigung von folgenden Annahmen: - Randomisierungsverhältnis 2:2:1 - Die Kombinationstherapie führt zu einer 27 % Verringerung des Risikos einer Progression oder eines Todes im Vergleich zur Monotherapie mit Osimertinib (ein HR von 0,73, verlängert das mediane PFS von 19 auf 26 Monate) - Insgesamt 450 PFS-Ereignisse in Arm A und Arm B bieten eine Power von etwa 90 %, um mit dem stratifizierten Log-Rank-Test (zweiseitig, Alpha = 0,05) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zu erzielen. • Unter der Annahme eines 25-monatigen Rekrutierungszeitraums und einer jährlichen Dropout-Rate von etwa 5 % wird erwartet, dass 560 PFS-Ereignisse (etwa 450 Ereignisse in Arm A und Arm B zusammen) etwa 42 Monate nach der Aufnahme des ersten Teilnehmers auftreten werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die erste Interimsanalyse mit dem Hauptzweck der Futility-Bewertung wird durchgeführt, wenn etwa 120 PFS-Ereignisse aus den Armen A und B zusammen aufgetreten sind (27 % der geplanten Ereignisse). Die zweite Interimsanalyse zum PFS wird durchgeführt, um die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber Osimertinib zu bewerten, wenn etwa 280 PFS-Ereignisse aus den Armen A und B zusammen eingetreten sind (62 % der geplanten Ereignisse). Eine Interimsanalyse für OS ist zum Zeitpunkt der finalen Analyse für PFS geplant, wenn etwa 270 Todesfälle aus den Armen A und B zusammen erwartet werden (69 % der 390 geplanten Ereignisse). Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung: Die Studienbehandlung des Teilnehmers muss abgebrochen werden, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft: • Widerruf der Einverständniserklärung • Entscheidung durch den Studienarzt aus Sicherheitsgründen (z.B. Unerwünschte Ereignisse) die Therapie im Interesse des Patienten abubrechen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwangerschaft • Nichteinhaltung der Anforderungen der Studienbehandlung oder des Verfahrens nach Einschätzung des Studienarztes • Röntgenologische Krankheitsprogression (RECIST, Version 1.1) (Ausnahme: Die Fortsetzung der Studienbehandlung nach Fortschreiten der Erkrankung ist nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor gemäß den örtlichen Gepflogenheiten zulässig, wenn der Prüfer der Ansicht ist, dass der Teilnehmer einen klinischen Nutzen daraus zieht.) • Fortschreiten der Erkrankung, das nach dem Ermessen des behandelnden Studienarztes die Einleitung einer neuen systemischen Krebsbehandlung erfordert. Ausschluss von der Studie: Ein Proband wird automatisch aus der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Gründe vorliegt: • Lost to follow-up • Widerruf der Einverständniserklärung • Tod
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentral vergebene Randomisierungscodes durch <i>Interactive Web Response System</i> (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip anhand eines computergenerierten Randomisierungsplans, der vor der Studie vom Sponsor oder unter dessen Aufsicht erstellt wurde, einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Patienten wurden mittels permutierter Blockrandomisierung zugeteilt und stratifiziert nach: • Mutationstyp (EGFR-Exon-19-Del vs. EGFR-Exon-21-L858R-Sub) • Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) • Vorgeschichte der Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)
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	Zentrale Randomisierung: Der Randomisierungscode ist denjenigen, die die Studie durchführen oder die Daten analysieren nicht bekannt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das interaktive Web-Response-System (IWRS) weist einen eindeutigen Behandlungscode zu, der die Behandlungszuweisung und das passende Studienbehandlungskit für den Teilnehmer bestimmt.
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?	Arm A: Open-Label Arm B: Doppelblind Arm C: Doppelblind
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse des primären Endpunkts: - Der Behandlungseffekt der Kombination (Amivantamab + Lazertinib) im Vergleich zu Osimertinib auf das PFS wird mit dem Full Analysis Set (alle randomisierten Studienteilnehmer) mit Hilfe eines Log-Rank-Tests stratifiziert nach Mutationstyp (EGFR-Exon-19-Del vs. EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Vorgeschichte von Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) analysiert. - Die HR für das PFS wird zusammen mit den 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Modells berechnet, das die gleichen Stratifikationsfaktoren wie der Log-Rank-Test verwendet - Die Wirkung der Kombination (Amivantamab + Lazertinib) im Vergleich zu Lazertinib auf das PFS wird mit denselben Analysemethoden bewertet Analyse der sekundären Endpunkte: Die sekundären Endpunkte werden unter Verwendung des Full Analysis Sets analysiert - OS: Analysiert mit der gleichen Methodik und dem gleichen Modell wie das PFS. - ORR: Analyse mit Hilfe einer logistischen Regression, die nach Mutationstyp (EGFR-Exon-19-Del vs. EGFR-Exon-21 L858R-Sub) und Rasse (Asiatisch vs. Nicht Asiatisch) und Vorgeschichte von Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) stratifiziert wird. Die Ergebnisse der Analyse werden in Form eines Odds Ratio zusammen mit den zugehörigen 95%-KI dargestellt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- DOR: Eine Kaplan-Meier-Kurve und die mediane Dauer des Ansprechens mit 95%-KI (Schätzung durch Kaplan-Meier-Methode) werden für jede Behandlungsgruppe dargestellt - PFS2: Analysiert nach der gleichen Methodik wie das PFS - TTSP: Analysiert nach der gleichen Methodik wie das PFS - intracranial PFS: Analysiert nach der gleichen Methodik wie das PFS - EORTC-QLQ-C30: Die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Gesamtscores und der einzelnen Skalen wird mit der Kaplan-Meier-Methode und dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell analysiert - NSCLC-SAQ: Die NSCLC-SAQ-Daten werden deskriptiv nach Behandlungsgruppe und Studienvisite zusammengefasst. Jede Multi-Item-Skala und jedes einzelne Item werden mit Hilfe von Anzahl und Prozentsatz zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Wirksamkeits- und/oder Sicherheitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert: - Geschlecht: männlich, weiblich - Alter: <65 Jahre, ≥65 Jahre; <75 Jahre, ≥75 Jahre - Abstammung: asiatisch, nicht asiatisch - Gewicht: <80 kg, ≥80 kg - Mutationstyp: EGFR-Exon-19-Del, EGFR-Exon-21-L858R-Sub - Vorgeschichte der Hirnmetastasen: ja, nein - ECOG-Performance Status: 0, 1 - Vorgeschichte Rauchen: ja, nein
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Behandlungsarm A (Amivantamab + Lazertinib): a) n=429 b) n=421 c) n=429 Behandlungsarm B (Osimertinib): a) n=429 b) n=428 c) n=429 Behandlungsarm C (Lazertinib): a) n=216 b) n=213 c) n=216
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlungsarm A (Amivantamab + Lazertinib): Abbruch der Behandlung: n=191 - Krankheitsprogression: n=86 - Unerwünschte Ereignisse: n=86

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ablehnung weiterer Studienbehandlung durch Studienteilnehmer: n=14 • Entschluss durch den Studienarzt: n=2 • Nichteinhaltung der Studienmedikation: n=1 • Lost to follow-up: n=1 • Andere: n=1 Behandlungsarm B (Osimertinib): Abbruch der Behandlung: n=213 • Krankheitsprogression: n=154 • Unerwünschte Ereignisse: n=50 • Ablehnung weiterer Studienbehandlung durch Studienteilnehmer: n=10 • Entschluss durch den Studienarzt: n=1 Behandlungsarm C (Lazertinib): Abbruch der Behandlung: n=107 • Krankheitsprogression: n=72 • Unerwünschte Ereignisse: n=29 • Ablehnung weiterer Studienbehandlung durch Studienteilnehmer: n=4 • Nichteinhaltung der Studienmedikation: n=1 • Andere: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 16. Oktober 2020 Primärer Datenschnitt: 11. August 2023 EMA-Datenschnitt: 13. Mai 2024 Finaler Datenschnitt: 4. Dezember 2024 Studienende: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

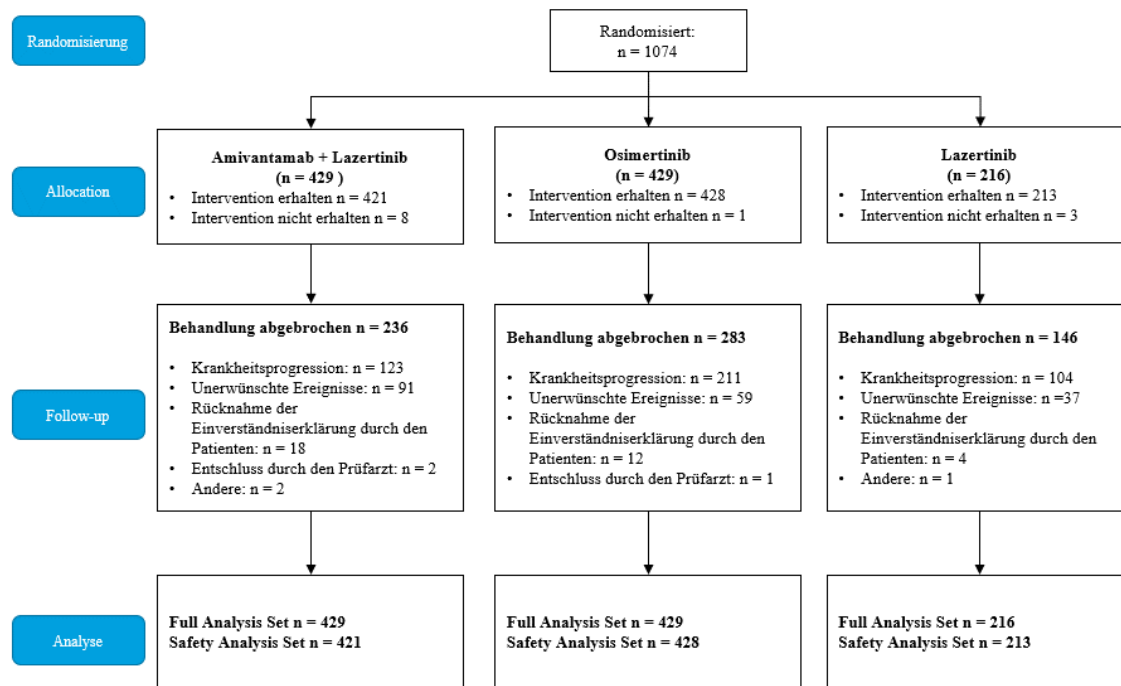


Abbildung 4-42: Patientenfluss der Studie MARIPOSA für den Datenschnitt zum 13. Mai 2024

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.

Anhang 4-F Tabelle 4-129: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MARIPOSA

Studie: MARIPOSA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll MARIPOSA (86)	A
Studienbericht MARIPOSA (87)	B
Statistischer Analyseplan MARIPOSA (28, 29)	C
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov MARIPOSA (79)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie MARIPOSA wird die Randomisierungssequenz mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Stratifiziert wurde nach Mutationstyp (EGFR-Exon-19-Del vs. EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Vorgeschichte der Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1 in den Studienarm Lazertinib + Amivantamab (Arm A) oder Osimertinib (Arm B) oder Lazertinib (Arm C) randomisiert.

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:
A, B

Es wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

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

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine teil-verblindete Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt sowohl für die Studienteilnehmer als auch für die behandelnden Personen aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B (Osimertinib) und C (Lazertinib) waren Studienteilnehmer und die behandelnde Person bis zur primären PFS-Analyse verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der Gabe von Amivantamab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen ist das teil-verblindete Studiendesign für Amivantamab aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Um den Einfluss des teil-verblindeten Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf den Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie MARIPOSA ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) eingesetzt und auf die Randomisierung auf Basis eines IWRS durchgeführt.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie MARIPOSA auf Endpunktebene, da der potenzielle Einfluss des unverblindeten Vergleiches zwischen den verschiedenen Endpunkten differenziert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine teil-verblindete Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt sowohl für die Studienteilnehmer als auch für die behandelnden Personen aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B

(Osimertinib) und C (Lazertinib) waren Studienteilnehmer und die behandelnde Person bis zur primären PFS Analyse verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der Gabe von Amivantamab Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen ist das teil-verblindete Studiendesign für Amivantamab aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Um den Einfluss des teil-verblindeten Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf den Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie MARIPOSA ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) eingesetzt und auf die Randomisierung auf Basis eines IWRS durchgeführt.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie MARIPOSA auf Endpunktebene, da der potenzielle Einfluss des unverblindeten Vergleiches zwischen den verschiedenen Endpunkten differenziert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern für die Studie MARIPOSA keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist in der Studie MARIPOSA transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines IWRS, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Stratifiziert wurde nach Mutationstyp (EGFR-Exon-19-Del vs. EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Vorgeschichte der Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1 in den Studienarm Lazertinib + Amivantamab (Arm A) oder Osimertinib (Arm B) oder Lazertinib (Arm C) randomisiert. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt sowohl für die Studienteilnehmer als auch für die behandelnden Personen aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B (Osimertinib) und C (Lazertinib) waren Studienteilnehmer und die behandelnde Person bis zur primären PFS Analyse verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen

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

Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial der Studie MARIPOSA ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B (Osimertinib) und C (Lazertinib) waren die Endpunkterheber bis zur primären PFS Analyse verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zur symptomatischen Progression

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B (Osimertinib) und C (Lazertinib) waren die Endpunkterheber bis zur primären PFS Analyse verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Operationalisierung und Dokumentationslogik des durch die Prüfer erhebenen Endpunkts Zeit bis zur symptomatischen Progression sind transparent im beigefügten eCRF nachzuvollziehen. Die Dokumentationslogik im eCRF stellt dabei sicher, dass nur Lungenkarzinom spezifische Symptome erfasst werden. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression wird folglich als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B (Osimertinib) und C (Lazertinib) waren die Endpunkterheber bis zur primären PFS Analyse verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen wird folglich als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: NSCLC-SAQ

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B (Osimertinib) und C (Lazertinib) waren die Endpunkterheber bis zur primären PFS Analyse verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Die Konstruktvalidität des Instruments NSCLC-SAQ wird erstmalig in der vorliegenden Studie MARIPOSA untersucht. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NSCLC-SAQ wird folglich als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B (Osimertinib) und C (Lazertinib) waren die Endpunkterheber bis zur primären PFS Analyse verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS wird folglich als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: PGIS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B (Osimertinib) und C (Lazertinib) waren die Endpunkterheber bis zur primären PFS Analyse verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGIS wird folglich als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B (Osimertinib) und C (Lazertinib) waren die Endpunkterheber bis zur primären PFS Analyse verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen wird folglich als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Verträglichkeit - UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Zwischen den Studienarmen B (Osimertinib) und C (Lazertinib) waren die Endpunkterheber bis zur primären PFS Analyse verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend gemäß MedDRA kodiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety Population beträgt acht Patienten im Arm mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab (1,9%), einem Patienten im Osimertinib-Arm (0,2%) und drei Patienten im Lazertinib-Arm (1,4%). Diese Abweichungen liegen unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

1. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja	☐ nein	Jegliche unerwünschten Ereignisse
☒ ja	☐ nein	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
☒ ja	☐ nein	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
☒ ja	☐ nein	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
☒ ja	☐ nein	Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag
☒ ja	☐ nein	Unerwünschte Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen
☒ ja	☐ nein	Unerwünschte Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung

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

☒ ja

☐ nein

Unerwünschte Ereignisse: Venöse thromboembolische Ereignisse

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Jegliche unerwünschten Ereignisse

☐ niedrig ☒ hoch

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

☐ niedrig ☒ hoch

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

☐ niedrig ☒ hoch

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

☐ niedrig ☒ hoch

Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag

☐ niedrig ☒ hoch

Unerwünschte Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen

☐ niedrig ☒ hoch

Unerwünschte Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung

☐ niedrig ☒ hoch

Unerwünschte Ereignisse: Venöse thromboembolische Ereignisse

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE bzw. IWCLL 2008 Kriterien, die anschließend gemäß MedDRA Version 25.0 kodiert werden. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety Population beträgt acht Patienten im Arm mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab (1,9%), einem Patienten im Osimertinib-Arm (0,2%) und drei Patienten im Lazertinib-Arm (1,4%). Diese Abweichungen liegen unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse unterschiedlich. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie MARIPOSA für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit.

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention im Behandlungsarm A nicht verblindet. Die erhobenen Daten zum Tumoransprechen wurden zusätzlich durch ein IRC beurteilt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten der ITT-Population, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein **Allgemeine Ansprechrates**

☒ ja ☐ nein **Dauer des Ansprechens**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch **Allgemeine Ansprechrates**

☒ niedrig ☐ hoch **Dauer des Ansprechens**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In der präsentierten ITT-Population werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des

Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Bei den Endpunkten zum Tumoransprechen handelt es sich um objektive Endpunkte, da sie nach eindeutigen Kriterien bestimmt und sowohl von den Prüfern als auch durch das unabhängige Review-Komitee erhoben werden. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Tumoransprechen* als niedrig eingestuft wird.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention im Behandlungsarm A nicht verblindet. Der Endpunkt ist eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbar, das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie wird auf Basis von präspezifizierten und in Form eines eCRF-Formblatts dokumentierten Kriterien entschieden. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der objektiven Kriterien und der Dokumentation dieser die Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten der ITT-Population, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In der präsentierten ITT-Population werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Der Endpunkt ist eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbar, das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie wird auf Basis von präspezifizierten und in Form eines eCRF-Formblatts dokumentierten Kriterien entschieden. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der objektiven Kriterien und der Dokumentation dieser die Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Intrakranielles progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention im Behandlungsarm A nicht verblindet. Die erhobenen Daten zum intrakraniellen progressionsfreien Überleben wurden zusätzlich durch ein IRC beurteilt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten der ITT-Population, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In der präsentierten ITT-Population werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Intrakranielles progressionsfreies Überleben* nach Beurteilung durch ein IRC als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Intrakranielles Tumorsprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention im Behandlungsarm A nicht verblindet. Die erhobenen Daten zum intrakraniellen Tumorsprechen wurden zusätzlich durch ein IRC beurteilt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten der ITT-Population, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein **Intrakranielle allgemeine Ansprechrates**

☒ ja ☐ nein **Intrakranielle Dauer des Ansprechens**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch **Allgemeine Ansprechrates**

☒ niedrig ☐ hoch **Dauer des Ansprechens**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In der präsentierten ITT-Population werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Bei den Endpunkten zum Tumoransprechen handelt es sich um objektive Endpunkte, da sie nach eindeutigen Kriterien bestimmt und sowohl von den Prüfarzten als auch durch das unabhängige Review-Komitee erhoben werden. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Intrakranielles Tumoransprechen* als niedrig eingestuft wird.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention im Behandlungsarm A nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten der ITT-Population, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* wird durch die Prüfarzte berichtet und es erfolgt keine Evaluierung durch ein Independent Review Committee. Es kann bei der Bewertung des Prüfers nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes durch das offene Studiendesign vorliegt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, teil-verblindete Phase III-Studie. Der Vergleich der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme A (Lazertinib in Kombination mit Amivantamab) und B (Osimertinib) erfolgt für die Endpunkterheber aufgrund der intravenösen Gabe von Amivantamab unverblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In der präsentierten ITT-Population werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* wird durch die Prüfarzte berichtet und es erfolgt keine Evaluierung durch ein Independent Review Committee. Es kann bei der Bewertung des Prüfers nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes durch das offene Studiendesign vorliegt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* als hoch angesehen.

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)

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

- 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 bez. 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 bez. 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.

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

☐ **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.
 - 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

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

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!

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

- ☐ **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: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) für die ITT-Population

In diesem Anhang 4-G werden zusätzlich zu den in Abschnitt präsentierte Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert dargestellt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Die Darstellung bezieht sich auf den EMA-Datenschnitt.

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

Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Gesamtüberleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamtpopulation						
Gesamtpopulation	142/429 (33,1%)	NA [NA; NA]	177/429 (41,3%)	37,32 [32,53; NA]	0,77 [0,62; 0,96] p=0,0189	0,0185
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0002						
< 65	59/235 (25,1%)	NA [NA; NA]	102/237 (43,0%)	36,86 [30,62; NA]	0,51 [0,37; 0,70] p<0,0001	<0,0001
≥ 65	83/194 (42,8%)	36,01 [30,42; NA]	75/192 (39,1%)	37,32 [34,37; NA]	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2698	0,2693
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5506						
< 75	120/378 (31,7%)	NA [NA; NA]	153/376 (40,7%)	37,32 [32,53; NA]	0,75 [0,59; 0,95] p=0,0175	0,0171
≥ 75	22/51 (43,1%)	36,01 [23,85; NA]	24/53 (45,3%)	NA [23,36; NA]	0,93 [0,52; 1,67] p=0,8088	0,8085

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9443						
Männlich	60/154 (39,0%)	NA [32,53; NA]	83/178 (46,6%)	34,63 [28,81; NA]	0,77 [0,55; 1,07] p=0,1237	0,1225
Weiblich	82/275 (29,8%)	NA [NA; NA]	94/251 (37,5%)	NA [33,41; NA]	0,79 [0,58; 1,06] p=0,1099	0,1094
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2328						
< 80	127/376 (33,8%)	NA [NA; NA]	149/368 (40,5%)	37,32 [32,53; NA]	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0840	0,0830
≥ 80	15/53 (28,3%)	NA [NA; NA]	28/61 (45,9%)	NA [22,21; NA]	0,55 [0,29; 1,03] p=0,0601	0,0563
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7032						
0	39/141 (27,7%)	NA [NA; NA]	50/149 (33,6%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,54; 1,24] p=0,3382	0,3373
1	103/288 (35,8%)	NA [36,01; NA]	127/280 (45,4%)	34,63 [29,31; NA]	0,74 [0,57; 0,96] p=0,0253	0,0246

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2541						
Nein	78/255 (30,6%)	NA [NA; NA]	88/255 (34,5%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3680	0,3671
Ja	64/174 (36,8%)	NA [35,61; NA]	89/174 (51,1%)	29,77 [26,05; 34,37]	0,67 [0,48; 0,92] p=0,0143	0,0136
Gesamtüberleben, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2137						
Exon 19 Deletion	69/258 (26,7%)	NA [NA; NA]	97/257 (37,7%)	NA [34,37; NA]	0,68 [0,50; 0,92] p=0,0134	0,0128
Exon 21 L858R Substitution	73/171 (42,7%)	36,01 [29,70; NA]	80/172 (46,5%)	32,43 [28,65; NA]	0,89 [0,65; 1,23] p=0,4875	0,4867
Gesamtüberleben, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5710						
Nein	92/299 (30,8%)	NA [NA; NA]	120/295 (40,7%)	NA [32,43; NA]	0,74 [0,56; 0,97] p=0,0279	0,0272
Ja	50/130 (38,5%)	NA [32,46; NA]	57/134 (42,5%)	36,27 [30,62; NA]	0,84 [0,57; 1,23] p=0,3649	0,3638

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5668						
Asiatisch	79/250 (31,6%)	NA [NA; NA]	95/251 (37,8%)	NA [36,27; NA]	0,80 [0,60; 1,08] p=0,1520	0,1502
Nicht asiatisch	61/177 (34,5%)	NA [34,63; NA]	82/177 (46,3%)	31,31 [28,12; NA]	0,71 [0,51; 0,99] p=0,0439	0,0428
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; vs.: versus. Quelle: (83)						

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

Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Zeit bis zur symptomatischen Progression* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur symptomatischen Progression^e, Subgruppe: Gesamtpopulation						
Gesamtpopulation	86/429 (20,0%)	NA [NA; NA]	137/429 (31,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,46; 0,79] p=0,0002	0,0002
Zeit bis zur symptomatischen Progression^e, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0171						
< 65	44/235 (18,7%)	NA [NA; NA]	85/237 (35,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,31; 0,64] p<0,0001	<0,0001
≥ 65	42/194 (21,6%)	NA [NA; NA]	52/192 (27,1%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,58; 1,31] p=0,5180	0,5176
Zeit bis zur symptomatischen Progression^e, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5606						
< 75	81/378 (21,4%)	NA [NA; NA]	125/376 (33,2%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,46; 0,81] p=0,0006	0,0005
≥ 75	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	12/53 (22,6%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,16; 1,30] p=0,1424	0,1325
Zeit bis zur symptomatischen Progression^e, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6164						

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Männlich	39/154 (25,3%)	NA [NA; NA]	64/178 (36,0%)	NA [35,52; NA]	0,65 [0,44; 0,97] p=0,0357	0,0343
Weiblich	47/275 (17,1%)	NA [NA; NA]	73/251 (29,1%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,40; 0,83] p=0,0034	0,0030
Zeit bis zur symptomatischen Progression^e, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8092						
< 80	74/376 (19,7%)	NA [NA; NA]	114/368 (31,0%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,46; 0,82] p=0,0010	0,0009
≥ 80	12/53 (22,6%)	NA [NA; NA]	23/61 (37,7%)	NA [23,26; NA]	0,55 [0,28; 1,11] p=0,0966	0,0918
Zeit bis zur symptomatischen Progression^e, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6683						
0	22/141 (15,6%)	NA [NA; NA]	42/149 (28,2%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,32; 0,91] p=0,0201	0,0182
1	64/288 (22,2%)	NA [NA; NA]	95/280 (33,9%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,45; 0,85] p=0,0033	0,0030
Zeit bis zur symptomatischen Progression^e, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9449						
Nein	43/255 (16,9%)	NA [NA; NA]	69/255 (27,1%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,41; 0,89] p=0,0100	0,0092

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Ja	43/174 (24,7%)	NA [NA; NA]	68/174 (39,1%)	NA [26,41; NA]	0,59 [0,41; 0,87] p=0,0077	0,0070
Zeit bis zur symptomatischen Progression^e, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1997						
Exon 19 Deletion	39/258 (15,1%)	NA [NA; NA]	74/257 (28,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,34; 0,74] p=0,0006	0,0004
Exon 21 L858R Substitution	47/171 (27,5%)	NA [NA; NA]	63/172 (36,6%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,49; 1,05] p=0,0859	0,0844
Zeit bis zur symptomatischen Progression^e, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4341						
Nein	53/299 (17,7%)	NA [NA; NA]	90/295 (30,5%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,40; 0,78] p=0,0008	0,0006
Ja	33/130 (25,4%)	NA [NA; NA]	47/134 (35,1%)	NA [31,34; NA]	0,69 [0,44; 1,08] p=0,1017	0,0996
Zeit bis zur symptomatischen Progression^e, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4089						
Asiatisch	55/250 (22,0%)	NA [NA; NA]	81/251 (32,3%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,46; 0,91] p=0,0127	0,0120
Nicht asiatisch	30/177 (16,9%)	NA [NA; NA]	56/177 (31,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,33; 0,81] p=0,0039	0,0033

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab		Osimertinib		Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. e: Hauptanalyse unter Zensierung der Todesereignisse Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; vs.: versus. Quelle: (83)						

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

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	50/429 (11,7%)	70/429 (16,3%)	0,67 [0,45; 0,99] p=0,0465	0,71 [0,51; 1,00] p=0,0473	-4,70% [-9,30%; -0,10%] p=0,0452
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,5296					
< 65	24/235 (10,2%)	38/237 (16,0%)	0,60 [0,34; 1,03] p=0,0615	0,64 [0,40; 1,03] p=0,0644	-5,80% [-11,90%; 0,20%] p=0,0600
$\geq$ 65	26/194 (13,4%)	32/192 (16,7%)	0,77 [0,44; 1,36] p=0,3701	0,80 [0,50; 1,30] p=0,3709	-3,30% [-10,40%; 3,90%] p=0,3692
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6827					
< 75	45/378 (11,9%)	61/376 (16,2%)	0,70 [0,46; 1,06] p=0,0883	0,73 [0,51; 1,05] p=0,0899	-4,30% [-9,30%; 0,60%] p=0,0875
$\geq$ 75	5/51 (9,8%)	9/53 (17,0%)	0,53 [0,17; 1,71] p=0,2860	0,58 [0,21; 1,61] p=0,2928	-7,20% [-20,20%; 5,80%] p=0,2789
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5787					
Männlich	19/154 (12,3%)	27/178 (15,2%)	0,79 [0,42; 1,48] p=0,4572	0,81 [0,47; 1,40] p=0,4582	-2,80% [-10,20%; 4,60%] p=0,4533
Weiblich	31/275 (11,3%)	43/251 (17,1%)	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0538	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0558	-5,90% [-11,80%; 0,10%] p=0,0546
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2288					

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

< 80	46/376 (12,2%)	58/368 (15,8%)	0,74 [0,49; 1,13] p=0,1657	0,78 [0,54; 1,11] p=0,1670	-3,50% [-8,50%; 1,50%] p=0,1654
≥ 80	4/53 (7,5%)	12/61 (19,7%)	0,33 [0,10; 1,10] p=0,0642	0,38 [0,13; 1,12] p=0,0793	-12,10% [-24,40%; 0,10%] p=0,0524
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5679					
0	18/141 (12,8%)	23/149 (15,4%)	0,80 [0,41; 1,56] p=0,5149	0,83 [0,47; 1,47] p=0,5153	-2,70% [-10,70%; 5,30%] p=0,5130
1	32/288 (11,1%)	47/280 (16,8%)	0,62 [0,38; 1,00] p=0,0509	0,66 [0,44; 1,00] p=0,0530	-5,70% [-11,40%; 0,00%] p=0,0505
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6584					
Nein	28/251 (11,2%)	43/257 (16,7%)	0,63 [0,38; 1,04] p=0,0702	0,67 [0,43; 1,04] p=0,0729	-5,60% [-11,60%; 0,40%] p=0,0685
Ja	22/178 (12,4%)	27/172 (15,7%)	0,76 [0,41; 1,39] p=0,3689	0,79 [0,47; 1,33] p=0,3698	-3,30% [-10,60%; 3,90%] p=0,3685
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,8981					
Exon 19 Deletion	25/258 (9,7%)	34/257 (13,2%)	0,70 [0,41; 1,22] p=0,2077	0,73 [0,45; 1,19] p=0,2098	-3,50% [-9,00%; 2,00%] p=0,2067
Exon 21 L858R Substitution	25/171 (14,6%)	36/172 (20,9%)	0,65 [0,37; 1,13] p=0,1270	0,70 [0,44; 1,11] p=0,1298	-6,30% [-14,40%; 1,80%] p=0,1250
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9536					
Nein	35/299 (11,7%)	48/295 (16,3%)	0,68 [0,43; 1,09] p=0,1089	0,72 [0,48; 1,08] p=0,1109	-4,60% [-10,10%; 1,00%] p=0,1081
Ja	15/130 (11,5%)	22/134 (16,4%)	0,66 [0,33; 1,34] p=0,2544	0,70 [0,38; 1,29] p=0,2574	-4,90% [-13,20%; 3,50%] p=0,2513
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5338					

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

Asiatisch	34/250 (13,6%)	46/251 (18,3%)	0,70 [0,43; 1,14] p=0,1491	0,74 [0,49; 1,11] p=0,1511	-4,70% [-11,10%; 1,70%] p=0,1478
Nicht asiatisch	15/177 (8,5%)	24/177 (13,6%)	0,59 [0,30; 1,17] p=0,1271	0,63 [0,34; 1,15] p=0,1313	-5,10% [-11,60%; 1,40%] p=0,1253

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe – Bestätigte Verschlechterung* $\geq$ *Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	23/429 (5,4%)	54/429 (12,6%)	0,39 [0,23; 0,65] p=0,0002	0,42 [0,27; 0,68] p=0,0003	-7,30% [-11,10%; -3,50%] p=0,0002
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6262					
< 65	10/235 (4,3%)	27/237 (11,4%)	0,35 [0,16; 0,73] p=0,0040	0,37 [0,18; 0,75] p=0,0060	-7,10% [-11,90%; -2,30%] p=0,0036
$\geq$ 65	13/194 (6,7%)	27/192 (14,1%)	0,44 [0,22; 0,88] p=0,0178	0,48 [0,25; 0,90] p=0,0213	-7,40% [-13,40%; -1,30%] p=0,0170
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8114					
< 75	21/378 (5,6%)	50/376 (13,3%)	0,38 [0,23; 0,65] p=0,0003	0,42 [0,26; 0,68] p=0,0005	-7,70% [-11,90%; -3,60%] p=0,0002
$\geq$ 75	2/51 (3,9%)	4/53 (7,5%)	0,50 [0,09; 2,86] p=0,4302	0,52 [0,10; 2,71] p=0,4377	-3,60% [-12,50%; 5,30%] p=0,4239
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5156					
Männlich	6/154 (3,9%)	21/178 (11,8%)	0,30 [0,12; 0,77] p=0,0087	0,33 [0,14; 0,80] p=0,0137	-7,90% [-13,50%; -2,30%] p=0,0060
Weiblich	17/275 (6,2%)	33/251 (13,1%)	0,43 [0,24; 0,80] p=0,0066	0,47 [0,27; 0,82] p=0,0082	-7,00% [-12,00%; -1,90%] p=0,0069
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2996					
< 80	22/376 (5,9%)	47/368 (12,8%)	0,42 [0,25; 0,72] p=0,0011	0,46 [0,28; 0,74] p=0,0016	-6,90% [-11,10%; -2,80%] p=0,0011

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

≥ 80	1/53 (1,9%)	7/61 (11,5%)	0,15 [0,02; 1,25] p=0,0466	0,16 [0,02; 1,29] p=0,0863	-9,60% [-18,40%; -0,80%] p=0,0327
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7373					
0	9/141 (6,4%)	20/149 (13,4%)	0,44 [0,19; 1,00] p=0,0462	0,48 [0,22; 1,01] p=0,0528	-7,00% [-13,80%; -0,20%] p=0,0424
1	14/288 (4,9%)	34/280 (12,1%)	0,37 [0,19; 0,70] p=0,0018	0,40 [0,22; 0,73] p=0,0028	-7,30% [-11,80%; -2,70%] p=0,0018
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6466					
Nein	12/251 (4,8%)	32/257 (12,5%)	0,35 [0,18; 0,70] p=0,0021	0,38 [0,20; 0,73] p=0,0034	-7,70% [-12,50%; -2,80%] p=0,0018
Ja	11/178 (6,2%)	22/172 (12,8%)	0,45 [0,21; 0,96] p=0,0346	0,48 [0,24; 0,97] p=0,0396	-6,60% [-12,70%; -0,50%] p=0,0342
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2256					
Exon 19 Deletion	12/258 (4,7%)	36/257 (14,0%)	0,30 [0,15; 0,59] p=0,0003	0,33 [0,18; 0,62] p=0,0006	-9,40% [-14,30%; -4,40%] p=0,0002
Exon 21 L858R Substitution	11/171 (6,4%)	18/172 (10,5%)	0,59 [0,27; 1,29] p=0,1802	0,61 [0,30; 1,26] p=0,1850	-4,00% [-9,90%; 1,80%] p=0,1781
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9170					
Nein	15/299 (5,0%)	34/295 (11,5%)	0,41 [0,22; 0,76] p=0,0040	0,43 [0,24; 0,78] p=0,0054	-6,50% [-10,90%; -2,10%] p=0,0038
Ja	8/130 (6,2%)	20/134 (14,9%)	0,37 [0,16; 0,88] p=0,0209	0,41 [0,19; 0,90] p=0,0267	-8,80% [-16,10%; -1,50%] p=0,0187
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5859					
Asiatisch	14/250 (5,6%)	26/251 (10,4%)	0,51 [0,26; 1,01] p=0,0497	0,54 [0,29; 1,01] p=0,0540	-4,80% [-9,50%; 0,00%] p=0,0484

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

Nicht asiatisch	9/177 (5,1%)	28/177 (15,8%)	0,28 [0,13; 0,62] p=0,0010	0,32 [0,16; 0,66] p=0,0020	-10,70% [-17,00%; -4,50%] p=0,0008

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Bestätigte Verschlechterung* $\geq$ *Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	56/429 (13,1%)	49/429 (11,4%)	1,17 [0,77; 1,76] p=0,4658	1,14 [0,80; 1,64] p=0,4653	1,60% [-2,70%; 6,00%] p=0,4647
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9966					
< 65	26/235 (11,1%)	23/237 (9,7%)	1,16 [0,64; 2,09] p=0,6287	1,14 [0,67; 1,94] p=0,6287	1,40% [-4,10%; 6,90%] p=0,6283
$\geq$ 65	30/194 (15,5%)	26/192 (13,5%)	1,17 [0,66; 2,06] p=0,5923	1,14 [0,70; 1,86] p=0,5923	1,90% [-5,10%; 8,90%] p=0,5916
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8615					
< 75	50/378 (13,2%)	43/376 (11,4%)	1,18 [0,76; 1,82] p=0,4548	1,16 [0,79; 1,69] p=0,4551	1,80% [-2,90%; 6,50%] p=0,4543
$\geq$ 75	6/51 (11,8%)	6/53 (11,3%)	1,04 [0,31; 3,48] p=0,9438	1,04 [0,36; 3,01] p=0,9435	0,40% [-11,80%; 12,70%] p=0,9435
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7019					
Männlich	21/154 (13,6%)	23/178 (12,9%)	1,06 [0,56; 2,01] p=0,8483	1,05 [0,61; 1,83] p=0,8480	0,70% [-6,60%; 8,00%] p=0,8483
Weiblich	35/275 (12,7%)	26/251 (10,4%)	1,26 [0,74; 2,16] p=0,3972	1,23 [0,76; 1,98] p=0,3982	2,40% [-3,10%; 7,80%] p=0,3945
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9935					
< 80	48/376 (12,8%)	41/368 (11,1%)	1,17 [0,75; 1,82] p=0,4951	1,15 [0,78; 1,69] p=0,4953	1,60% [-3,00%; 6,30%] p=0,4944

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

≥ 80	8/53 (15,1%)	8/61 (13,1%)	1,18 [0,41; 3,39] p=0,7625	1,15 [0,46; 2,85] p=0,7616	2,00% [-10,90%; 14,80%] p=0,7624
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8330					
0	24/141 (17,0%)	21/149 (14,1%)	1,25 [0,66; 2,36] p=0,4921	1,21 [0,70; 2,07] p=0,4921	2,90% [-5,40%; 11,30%] p=0,4919
1	32/288 (11,1%)	28/280 (10,0%)	1,13 [0,66; 1,92] p=0,6669	1,11 [0,69; 1,79] p=0,6669	1,10% [-3,90%; 6,20%] p=0,6664
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2231					
Nein	31/251 (12,4%)	22/257 (8,6%)	1,50 [0,85; 2,68] p=0,1628	1,44 [0,86; 2,42] p=0,1654	3,80% [-1,50%; 9,10%] p=0,1623
Ja	25/178 (14,0%)	27/172 (15,7%)	0,88 [0,49; 1,58] p=0,6643	0,90 [0,54; 1,48] p=0,6640	-1,70% [-9,10%; 5,80%] p=0,6640
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,5299					
Exon 19 Deletion	31/258 (12,0%)	24/257 (9,3%)	1,33 [0,76; 2,33] p=0,3258	1,29 [0,78; 2,13] p=0,3271	2,70% [-2,70%; 8,00%] p=0,3248
Exon 21 L858R Substitution	25/171 (14,6%)	25/172 (14,5%)	1,01 [0,55; 1,83] p=0,9822	1,01 [0,60; 1,68] p=0,9822	0,10% [-7,40%; 7,60%] p=0,9822
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9796					
Nein	35/299 (11,7%)	30/295 (10,2%)	1,17 [0,70; 1,96] p=0,5491	1,15 [0,73; 1,82] p=0,5492	1,50% [-3,50%; 6,60%] p=0,5484
Ja	21/130 (16,2%)	19/134 (14,2%)	1,17 [0,59; 2,29] p=0,6552	1,14 [0,64; 2,02] p=0,6549	2,00% [-6,70%; 10,60%] p=0,6547
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA					
Asiatisch	38/250 (15,2%)	30/251 (12,0%)	1,32 [0,79; 2,21] p=0,2891	1,27 [0,81; 1,99] p=0,2903	3,20% [-2,70%; 9,20%] p=0,2881

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

Nicht asiatisch	18/177 (10,2%)	19/177 (10,7%)	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8623	0,95 [0,52; 1,74] p=0,8621	-0,60% [-6,90%; 5,80%] p=0,8621
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	113/429 (26,3%)	111/429 (25,9%)	1,02 [0,75; 1,39] p=0,8832	1,02 [0,81; 1,27] p=0,8834	0,40% [-5,40%; 6,30%] p=0,8834
EORTC QLQ-C30 Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7487					
< 65	50/235 (21,3%)	52/237 (21,9%)	0,96 [0,62; 1,49] p=0,8610	0,97 [0,69; 1,37] p=0,8608	-0,70% [-8,10%; 6,80%] p=0,8608
$\geq$ 65	63/194 (32,5%)	59/192 (30,7%)	1,08 [0,71; 1,67] p=0,7127	1,06 [0,79; 1,42] p=0,7124	1,70% [-7,50%; 11,00%] p=0,7123
EORTC QLQ-C30 Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,9063					
< 75	95/378 (25,1%)	92/376 (24,5%)	1,04 [0,74; 1,44] p=0,8329	1,03 [0,80; 1,32] p=0,8328	0,70% [-5,50%; 6,80%] p=0,8328
$\geq$ 75	18/51 (35,3%)	19/53 (35,8%)	0,98 [0,44; 2,18] p=0,9531	0,98 [0,59; 1,65] p=0,9529	-0,60% [-19,00%; 17,80%] p=0,9529
EORTC QLQ-C30 Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6285					
Männlich	44/154 (28,6%)	46/178 (25,8%)	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5776	1,11 [0,78; 1,57] p=0,5768	2,70% [-6,90%; 12,30%] p=0,5777
Weiblich	69/275 (25,1%)	65/251 (25,9%)	0,96 [0,65; 1,42] p=0,8324	0,97 [0,72; 1,30] p=0,8323	-0,80% [-8,30%; 6,70%] p=0,8324
EORTC QLQ-C30 Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4354					
< 80	100/376 (26,6%)	92/368 (25,0%)	1,09 [0,78; 1,51] p=0,6192	1,06 [0,83; 1,36] p=0,6191	1,60% [-4,70%; 7,90%] p=0,6188

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

≥ 80	13/53 (24,5%)	19/61 (31,1%)	0,72 [0,31; 1,64] p=0,4348	0,79 [0,43; 1,44] p=0,4365	-6,60% [-23,00%; 9,80%] p=0,4291
EORTC QLQ-C30 Fatigue - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7389					
0	45/141 (31,9%)	44/149 (29,5%)	1,12 [0,68; 1,84] p=0,6604	1,08 [0,77; 1,53] p=0,6599	2,40% [-8,20%; 13,00%] p=0,6599
1	68/288 (23,6%)	67/280 (23,9%)	0,98 [0,67; 1,45] p=0,9293	0,99 [0,73; 1,32] p=0,9292	-0,30% [-7,30%; 6,70%] p=0,9292
EORTC QLQ-C30 Fatigue - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7475					
Nein	68/251 (27,1%)	66/257 (25,7%)	1,07 [0,72; 1,60] p=0,7186	1,05 [0,79; 1,41] p=0,7183	1,40% [-6,30%; 9,10%] p=0,7183
Ja	45/178 (25,3%)	45/172 (26,2%)	0,95 [0,59; 1,54] p=0,8505	0,97 [0,68; 1,38] p=0,8503	-0,90% [-10,00%; 8,30%] p=0,8503
EORTC QLQ-C30 Fatigue - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6543					
Exon 19 Deletion	59/258 (22,9%)	61/257 (23,7%)	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8161	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8160	-0,90% [-8,20%; 6,40%] p=0,8159
Exon 21 L858R Substitution	54/171 (31,6%)	50/172 (29,1%)	1,13 [0,71; 1,78] p=0,6137	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6134	2,50% [-7,20%; 12,20%] p=0,6131
EORTC QLQ-C30 Fatigue - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5232					
Nein	76/299 (25,4%)	78/295 (26,4%)	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7763	0,96 [0,73; 1,26] p=0,7762	-1,00% [-8,10%; 6,00%] p=0,7761
Ja	37/130 (28,5%)	33/134 (24,6%)	1,22 [0,70; 2,10] p=0,4812	1,16 [0,77; 1,73] p=0,4810	3,80% [-6,80%; 14,50%] p=0,4803
EORTC QLQ-C30 Fatigue - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9881					
Asiatisch	69/250 (27,6%)	69/251 (27,5%)	1,01 [0,68; 1,49] p=0,9780	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9780	0,10% [-7,70%; 7,90%] p=0,9780

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

Nicht asiatisch	44/177 (24,9%)	42/177 (23,7%)	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8045	1,05 [0,72; 1,51] p=0,8043	1,10% [-7,80%; 10,10%] p=0,8042

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Insomnie - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	45/429 (10,5%)	62/429 (14,5%)	0,69 [0,46; 1,04] p=0,0765	0,72 [0,51; 1,04] p=0,0782	-4,00% [-8,40%; 0,40%] p=0,0758
EORTC QLQ-C30 Insomnie - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7916					
< 65	22/235 (9,4%)	29/237 (12,2%)	0,74 [0,41; 1,33] p=0,3150	0,77 [0,45; 1,29] p=0,3165	-2,90% [-8,50%; 2,70%] p=0,3137
$\geq$ 65	23/194 (11,9%)	33/192 (17,2%)	0,65 [0,36; 1,15] p=0,1375	0,69 [0,42; 1,13] p=0,1403	-5,30% [-12,30%; 1,70%] p=0,1361
EORTC QLQ-C30 Insomnie - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4727					
< 75	38/378 (10,1%)	55/376 (14,6%)	0,65 [0,42; 1,01] p=0,0563	0,69 [0,47; 1,01] p=0,0582	-4,60% [-9,30%; 0,10%] p=0,0556
$\geq$ 75	7/51 (13,7%)	7/53 (13,2%)	1,04 [0,34; 3,22] p=0,9386	1,04 [0,39; 2,75] p=0,9383	0,50% [-12,60%; 13,60%] p=0,9384
EORTC QLQ-C30 Insomnie - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1498					
Männlich	10/154 (6,5%)	25/178 (14,0%)	0,42 [0,20; 0,92] p=0,0257	0,46 [0,23; 0,93] p=0,0310	-7,60% [-14,00%; -1,10%] p=0,0211
Weiblich	35/275 (12,7%)	37/251 (14,7%)	0,84 [0,51; 1,39] p=0,5025	0,86 [0,56; 1,33] p=0,5025	-2,00% [-7,90%; 3,90%] p=0,5031
EORTC QLQ-C30 Insomnie - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6576					
< 80	38/376 (10,1%)	53/368 (14,4%)	0,67 [0,43; 1,04] p=0,0740	0,70 [0,47; 1,04] p=0,0758	-4,30% [-9,00%; 0,40%] p=0,0736

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

≥ 80	7/53 (13,2%)	9/61 (14,8%)	0,88 [0,30; 2,55] p=0,8134	0,90 [0,36; 2,24] p=0,8128	-1,50% [-14,30%; 11,20%] p=0,8119
EORTC QLQ-C30 Insomnie - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1529					
0	22/141 (15,6%)	23/149 (15,4%)	1,01 [0,54; 1,91] p=0,9688	1,01 [0,59; 1,73] p=0,9688	0,20% [-8,20%; 8,50%] p=0,9688
1	23/288 (8,0%)	39/280 (13,9%)	0,54 [0,31; 0,92] p=0,0233	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0256	-5,90% [-11,10%; -0,80%] p=0,0230
EORTC QLQ-C30 Insomnie - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9564					
Nein	25/251 (10,0%)	35/257 (13,6%)	0,70 [0,41; 1,21] p=0,2019	0,73 [0,45; 1,19] p=0,2041	-3,70% [-9,30%; 1,90%] p=0,2000
Ja	20/178 (11,2%)	27/172 (15,7%)	0,68 [0,36; 1,26] p=0,2217	0,72 [0,42; 1,23] p=0,2239	-4,50% [-11,60%; 2,70%] p=0,2211
EORTC QLQ-C30 Insomnie - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,5868					
Exon 19 Deletion	25/258 (9,7%)	31/257 (12,1%)	0,78 [0,45; 1,37] p=0,3877	0,80 [0,49; 1,32] p=0,3885	-2,40% [-7,70%; 3,00%] p=0,3869
Exon 21 L858R Substitution	20/171 (11,7%)	31/172 (18,0%)	0,60 [0,33; 1,11] p=0,1001	0,65 [0,39; 1,09] p=0,1036	-6,30% [-13,80%; 1,20%] p=0,0981
EORTC QLQ-C30 Insomnie - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7279					
Nein	33/299 (11,0%)	43/295 (14,6%)	0,73 [0,45; 1,18] p=0,1970	0,76 [0,49; 1,16] p=0,1986	-3,50% [-8,90%; 1,80%] p=0,1963
Ja	12/130 (9,2%)	19/134 (14,2%)	0,62 [0,29; 1,32] p=0,2127	0,65 [0,33; 1,29] p=0,2169	-4,90% [-12,70%; 2,80%] p=0,2092
EORTC QLQ-C30 Insomnie - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3288					
Asiatisch	26/250 (10,4%)	43/251 (17,1%)	0,56 [0,33; 0,95] p=0,0290	0,61 [0,39; 0,96] p=0,0313	-6,70% [-12,70%; -0,70%] p=0,0280

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

Nicht asiatisch	18/177 (10,2%)	19/177 (10,7%)	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8623	0,95 [0,52; 1,74] p=0,8621	-0,60% [-6,90%; 5,80%] p=0,8621
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Bestätigte Verschlechterung* $\geq$ *Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Obstipation - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	51/429 (11,9%)	40/429 (9,3%)	1,31 [0,85; 2,03] p=0,2239	1,27 [0,86; 1,89] p=0,2250	2,60% [-1,60%; 6,70%] p=0,2230
EORTC QLQ-C30 Obstipation - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,5287					
< 65	27/235 (11,5%)	24/237 (10,1%)	1,15 [0,64; 2,06] p=0,6338	1,14 [0,68; 1,91] p=0,6338	1,40% [-4,20%; 7,00%] p=0,6335
$\geq$ 65	24/194 (12,4%)	16/192 (8,3%)	1,55 [0,80; 3,02] p=0,1937	1,49 [0,81; 2,71] p=0,1970	4,00% [-2,00%; 10,10%] p=0,1917
EORTC QLQ-C30 Obstipation - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2122					
< 75	50/378 (13,2%)	37/376 (9,8%)	1,40 [0,89; 2,19] p=0,1458	1,34 [0,90; 2,01] p=0,1476	3,40% [-1,20%; 7,90%] p=0,1448
$\geq$ 75	1/51 (2,0%)	3/53 (5,7%)	0,33 [0,03; 3,31] p=0,3290	0,35 [0,04; 3,22] p=0,3515	-3,70% [-11,00%; 3,60%] p=0,3201
EORTC QLQ-C30 Obstipation - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5730					
Männlich	18/154 (11,7%)	14/178 (7,9%)	1,55 [0,74; 3,23] p=0,2399	1,49 [0,77; 2,89] p=0,2425	3,80% [-2,60%; 10,30%] p=0,2441
Weiblich	33/275 (12,0%)	26/251 (10,4%)	1,18 [0,68; 2,04] p=0,5517	1,16 [0,71; 1,88] p=0,5519	1,60% [-3,70%; 7,00%] p=0,5500
EORTC QLQ-C30 Obstipation - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6115					
< 80	45/376 (12,0%)	36/368 (9,8%)	1,25 [0,79; 1,99] p=0,3390	1,22 [0,81; 1,85] p=0,3398	2,20% [-2,30%; 6,70%] p=0,3379

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

≥ 80	6/53 (11,3%)	4/61 (6,6%)	1,82 [0,48; 6,83] p=0,3720	1,73 [0,52; 5,79] p=0,3766	4,80% [-5,80%; 15,30%] p=0,3763
EORTC QLQ-C30 Obstipation - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3549					
0	23/141 (16,3%)	15/149 (10,1%)	1,74 [0,87; 3,49] p=0,1158	1,62 [0,88; 2,98] p=0,1200	6,20% [-1,50%; 14,00%] p=0,1157
1	28/288 (9,7%)	25/280 (8,9%)	1,10 [0,62; 1,94] p=0,7453	1,09 [0,65; 1,82] p=0,7452	0,80% [-4,00%; 5,60%] p=0,7449
EORTC QLQ-C30 Obstipation - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6161					
Nein	30/251 (12,0%)	22/257 (8,6%)	1,45 [0,81; 2,59] p=0,2078	1,40 [0,83; 2,35] p=0,2100	3,40% [-1,90%; 8,70%] p=0,2074
Ja	21/178 (11,8%)	18/172 (10,5%)	1,14 [0,59; 2,23] p=0,6924	1,13 [0,62; 2,04] p=0,6923	1,30% [-5,30%; 7,90%] p=0,6917
EORTC QLQ-C30 Obstipation - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4141					
Exon 19 Deletion	30/258 (11,6%)	20/257 (7,8%)	1,56 [0,86; 2,83] p=0,1409	1,49 [0,87; 2,56] p=0,1440	3,80% [-1,30%; 8,90%] p=0,1395
Exon 21 L858R Substitution	21/171 (12,3%)	20/172 (11,6%)	1,06 [0,55; 2,04] p=0,8524	1,06 [0,59; 1,88] p=0,8522	0,70% [-6,20%; 7,50%] p=0,8522
EORTC QLQ-C30 Obstipation - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8253					
Nein	36/299 (12,0%)	27/295 (9,2%)	1,36 [0,80; 2,30] p=0,2535	1,31 [0,82; 2,11] p=0,2552	2,90% [-2,10%; 7,80%] p=0,2522
Ja	15/130 (11,5%)	13/134 (9,7%)	1,21 [0,55; 2,66] p=0,6286	1,19 [0,59; 2,40] p=0,6285	1,80% [-5,60%; 9,30%] p=0,6282
EORTC QLQ-C30 Obstipation - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8983					
Asiatisch	32/250 (12,8%)	27/251 (10,8%)	1,22 [0,71; 2,10] p=0,4785	1,19 [0,73; 1,93] p=0,4789	2,00% [-3,60%; 7,70%] p=0,4779

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

Nicht asiatisch	19/177 (10,7%)	13/177 (7,3%)	1,52 [0,72; 3,17] p=0,2668	1,46 [0,74; 2,87] p=0,2698	3,40% [-2,60%; 9,40%] p=0,2652

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz – Bestätigte Verschlechterung* $\geq$ *Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	74/429 (17,2%)	67/429 (15,6%)	1,12 [0,78; 1,61] p=0,5270	1,10 [0,81; 1,50] p=0,5292	1,60% [-3,40%; 6,60%] p=0,5290
EORTC QLQ-C30 Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,3354					
< 65	41/235 (17,4%)	32/237 (13,5%)	1,35 [0,82; 2,24] p=0,2365	1,29 [0,84; 1,98] p=0,2379	3,90% [-2,60%; 10,50%] p=0,2355
$\geq$ 65	33/194 (17,0%)	35/192 (18,2%)	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7536	0,93 [0,61; 1,44] p=0,7534	-1,20% [-8,80%; 6,40%] p=0,7533
EORTC QLQ-C30 Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6958					
< 75	64/378 (16,9%)	56/376 (14,9%)	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4447	1,14 [0,82; 1,58] p=0,4449	2,00% [-3,20%; 7,30%] p=0,4442
$\geq$ 75	10/51 (19,6%)	11/53 (20,8%)	0,93 [0,36; 2,43] p=0,8848	0,94 [0,44; 2,03] p=0,8842	-1,10% [-16,60%; 14,30%] p=0,8841
EORTC QLQ-C30 Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7275					
Männlich	31/154 (20,1%)	30/178 (16,9%)	1,24 [0,71; 2,17] p=0,4428	1,19 [0,76; 1,88] p=0,4424	3,30% [-5,10%; 11,70%] p=0,4440
Weiblich	43/275 (15,6%)	37/251 (14,7%)	1,07 [0,67; 1,73] p=0,7754	1,06 [0,71; 1,59] p=0,7753	0,90% [-5,20%; 7,00%] p=0,7749
EORTC QLQ-C30 Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2523					
< 80	67/376 (17,8%)	55/368 (14,9%)	1,23 [0,84; 1,82] p=0,2902	1,19 [0,86; 1,65] p=0,2909	2,90% [-2,40%; 8,20%] p=0,2891

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

≥ 80	7/53 (13,2%)	12/61 (19,7%)	0,62 [0,23; 1,72] p=0,3577	0,67 [0,28; 1,58] p=0,3619	-6,50% [-20,00%; 7,00%] p=0,3484
EORTC QLQ-C30 Schmerz - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4365					
0	32/141 (22,7%)	26/149 (17,4%)	1,39 [0,78; 2,48] p=0,2652	1,30 [0,82; 2,07] p=0,2663	5,20% [-4,00%; 14,50%] p=0,2646
1	42/288 (14,6%)	41/280 (14,6%)	0,99 [0,63; 1,58] p=0,9840	1,00 [0,67; 1,48] p=0,9840	-0,10% [-5,90%; 5,80%] p=0,9840
EORTC QLQ-C30 Schmerz - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4085					
Nein	46/251 (18,3%)	38/257 (14,8%)	1,29 [0,81; 2,07] p=0,2833	1,24 [0,84; 1,84] p=0,2842	3,50% [-2,90%; 10,00%] p=0,2828
Ja	28/178 (15,7%)	29/172 (16,9%)	0,92 [0,52; 1,62] p=0,7750	0,93 [0,58; 1,50] p=0,7747	-1,10% [-8,90%; 6,60%] p=0,7748
EORTC QLQ-C30 Schmerz - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7632					
Exon 19 Deletion	44/258 (17,1%)	38/257 (14,8%)	1,19 [0,74; 1,90] p=0,4822	1,15 [0,78; 1,72] p=0,4824	2,30% [-4,00%; 8,60%] p=0,4815
Exon 21 L858R Substitution	30/171 (17,5%)	29/172 (16,9%)	1,05 [0,60; 1,84] p=0,8670	1,04 [0,65; 1,66] p=0,8668	0,70% [-7,30%; 8,70%] p=0,8668
EORTC QLQ-C30 Schmerz - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2975					
Nein	48/299 (16,1%)	37/295 (12,5%)	1,33 [0,84; 2,12] p=0,2222	1,28 [0,86; 1,91] p=0,2236	3,50% [-2,10%; 9,10%] p=0,2209
Ja	26/130 (20,0%)	30/134 (22,4%)	0,87 [0,48; 1,57] p=0,6358	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6355	-2,40% [-12,20%; 7,50%] p=0,6348
EORTC QLQ-C30 Schmerz - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA					
Asiatisch	47/250 (18,8%)	32/251 (12,7%)	1,58 [0,97; 2,58] p=0,0634	1,48 [0,97; 2,23] p=0,0657	6,10% [-0,30%; 12,40%] p=0,0623

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

Nicht asiatisch	27/177 (15,3%)	35/177 (19,8%)	0,73 [0,42; 1,27] p=0,2640	0,77 [0,49; 1,22] p=0,2655	-4,50% [-12,40%; 3,40%] p=0,2624

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	29/429 (6,8%)	40/429 (9,3%)	0,71 [0,43; 1,16] p=0,1708	0,73 [0,46; 1,15] p=0,1716	-2,60% [-6,20%; 1,10%] p=0,1689
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4759					
< 65	19/235 (8,1%)	23/237 (9,7%)	0,82 [0,43; 1,55] p=0,5371	0,83 [0,47; 1,49] p=0,5374	-1,60% [-6,80%; 3,50%] p=0,5363
$\geq$ 65	10/194 (5,2%)	17/192 (8,9%)	0,56 [0,25; 1,25] p=0,1547	0,58 [0,27; 1,24] p=0,1603	-3,70% [-8,80%; 1,40%] p=0,1536
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4697					
< 75	27/378 (7,1%)	35/376 (9,3%)	0,75 [0,44; 1,26] p=0,2794	0,77 [0,47; 1,24] p=0,2809	-2,20% [-6,10%; 1,80%] p=0,2789
$\geq$ 75	2/51 (3,9%)	5/53 (9,4%)	0,39 [0,07; 2,12] p=0,2643	0,42 [0,08; 2,05] p=0,2805	-5,50% [-15,00%; 4,00%] p=0,2556
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7600					
Männlich	9/154 (5,8%)	16/178 (9,0%)	0,63 [0,27; 1,47] p=0,2796	0,65 [0,30; 1,43] p=0,2840	-3,10% [-8,70%; 2,50%] p=0,2712
Weiblich	20/275 (7,3%)	24/251 (9,6%)	0,74 [0,40; 1,38] p=0,3440	0,76 [0,43; 1,34] p=0,3452	-2,30% [-7,00%; 2,50%] p=0,3459
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9269					
< 80	25/376 (6,6%)	34/368 (9,2%)	0,70 [0,41; 1,20] p=0,1914	0,72 [0,44; 1,18] p=0,1936	-2,60% [-6,50%; 1,30%] p=0,1913

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

≥ 80	4/53 (7,5%)	6/61 (9,8%)	0,75 [0,20; 2,81] p=0,6679	0,77 [0,23; 2,57] p=0,6680	-2,30% [-12,60%; 8,00%] p=0,6637
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8302					
0	11/141 (7,8%)	17/149 (11,4%)	0,66 [0,30; 1,46] p=0,2993	0,68 [0,33; 1,41] p=0,3025	-3,60% [-10,40%; 3,10%] p=0,2953
1	18/288 (6,3%)	23/280 (8,2%)	0,74 [0,39; 1,41] p=0,3662	0,76 [0,42; 1,38] p=0,3675	-2,00% [-6,20%; 2,30%] p=0,3663
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8339					
Nein	17/251 (6,8%)	25/257 (9,7%)	0,67 [0,35; 1,28] p=0,2271	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2299	-3,00% [-7,70%; 1,80%] p=0,2251
Ja	12/178 (6,7%)	15/172 (8,7%)	0,76 [0,34; 1,67] p=0,4884	0,77 [0,37; 1,60] p=0,4892	-2,00% [-7,60%; 3,60%] p=0,4884
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7170					
Exon 19 Deletion	18/258 (7,0%)	23/257 (8,9%)	0,76 [0,40; 1,45] p=0,4087	0,78 [0,43; 1,41] p=0,4098	-2,00% [-6,60%; 2,70%] p=0,4081
Exon 21 L858R Substitution	11/171 (6,4%)	17/172 (9,9%)	0,63 [0,28; 1,38] p=0,2438	0,65 [0,31; 1,35] p=0,2477	-3,50% [-9,20%; 2,30%] p=0,2419
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8613					
Nein	20/299 (6,7%)	28/295 (9,5%)	0,68 [0,38; 1,24] p=0,2106	0,70 [0,41; 1,22] p=0,2131	-2,80% [-7,20%; 1,60%] p=0,2101
Ja	9/130 (6,9%)	12/134 (9,0%)	0,76 [0,31; 1,86] p=0,5426	0,77 [0,34; 1,77] p=0,5433	-2,00% [-8,50%; 4,50%] p=0,5408
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3499					
Asiatisch	14/250 (5,6%)	25/251 (10,0%)	0,54 [0,27; 1,06] p=0,0688	0,56 [0,30; 1,06] p=0,0734	-4,40% [-9,00%; 0,30%] p=0,0675

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

Nicht asiatisch	14/177 (7,9%)	15/177 (8,5%)	0,93 [0,43; 1,98] p=0,8465	0,93 [0,46; 1,88] p=0,8464	-0,60% [-6,30%; 5,10%] p=0,8463

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Morbidität – NSCLC-SAQ – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *NSCLC-SAQ – Appetitlosigkeit – Bestätigte Verschlechterung* $\geq$ Schwellenwert 0,6 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
NSCLC-SAQ Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	72/429 (16,8%)	95/429 (22,1%)	0,71 [0,50; 0,99] p=0,0459	0,76 [0,57; 1,00] p=0,0474	-5,40% [-10,70%; -0,10%] p=0,0455
NSCLC-SAQ Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,3747					
< 65	38/235 (16,2%)	44/237 (18,6%)	0,85 [0,53; 1,36] p=0,4927	0,87 [0,59; 1,29] p=0,4928	-2,40% [-9,20%; 4,40%] p=0,4919
$\geq$ 65	34/194 (17,5%)	51/192 (26,6%)	0,59 [0,36; 0,96] p=0,0324	0,66 [0,45; 0,97] p=0,0344	-9,00% [-17,30%; -0,80%] p=0,0313
NSCLC-SAQ Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7483					
< 75	63/378 (16,7%)	81/376 (21,5%)	0,73 [0,51; 1,05] p=0,0888	0,77 [0,57; 1,04] p=0,0900	-4,90% [-10,50%; 0,70%] p=0,0880
$\geq$ 75	9/51 (17,6%)	14/53 (26,4%)	0,60 [0,23; 1,53] p=0,2838	0,67 [0,32; 1,41] p=0,2879	-8,80% [-24,60%; 7,10%] p=0,2774
NSCLC-SAQ Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5634					
Männlich	25/154 (16,2%)	34/178 (19,1%)	0,82 [0,47; 1,45] p=0,4962	0,85 [0,53; 1,36] p=0,4968	-2,90% [-11,10%; 5,30%] p=0,4932
Weiblich	47/275 (17,1%)	61/251 (24,3%)	0,64 [0,42; 0,98] p=0,0410	0,70 [0,50; 0,99] p=0,0423	-7,20% [-14,10%; -0,30%] p=0,0412
NSCLC-SAQ Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7917					

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

< 80	65/376 (17,3%)	83/368 (22,6%)	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0721	0,77 [0,57; 1,02] p=0,0733	-5,30% [-11,00%; 0,50%] p=0,0716
≥ 80	7/53 (13,2%)	12/61 (19,7%)	0,62 [0,23; 1,72] p=0,3577	0,67 [0,28; 1,58] p=0,3619	-6,50% [-20,00%; 7,00%] p=0,3484
NSCLC-SAQ Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5041					
0	28/141 (19,9%)	34/149 (22,8%)	0,84 [0,48; 1,47] p=0,5395	0,87 [0,56; 1,36] p=0,5396	-3,00% [-12,40%; 6,50%] p=0,5380
1	44/288 (15,3%)	61/280 (21,8%)	0,65 [0,42; 0,99] p=0,0460	0,70 [0,49; 1,00] p=0,0476	-6,50% [-12,90%; -0,10%] p=0,0454
NSCLC-SAQ Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9722					
Nein	42/251 (16,7%)	57/257 (22,2%)	0,70 [0,45; 1,10] p=0,1217	0,75 [0,53; 1,08] p=0,1236	-5,40% [-12,30%; 1,40%] p=0,1200
Ja	30/178 (16,9%)	38/172 (22,1%)	0,71 [0,42; 1,22] p=0,2162	0,76 [0,50; 1,17] p=0,2177	-5,20% [-13,50%; 3,00%] p=0,2153
NSCLC-SAQ Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9025					
Exon 19 Deletion	38/258 (14,7%)	49/257 (19,1%)	0,73 [0,46; 1,17] p=0,1894	0,77 [0,53; 1,14] p=0,1909	-4,30% [-10,80%; 2,10%] p=0,1883
Exon 21 L858R Substitution	34/171 (19,9%)	46/172 (26,7%)	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1336	0,74 [0,50; 1,10] p=0,1357	-6,90% [-15,80%; 2,10%] p=0,1316
NSCLC-SAQ Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6045					
Nein	54/299 (18,1%)	67/295 (22,7%)	0,75 [0,50; 1,12] p=0,1597	0,80 [0,58; 1,09] p=0,1608	-4,70% [-11,10%; 1,80%] p=0,1588
Ja	18/130 (13,8%)	28/134 (20,9%)	0,61 [0,32; 1,16] p=0,1319	0,66 [0,39; 1,14] p=0,1358	-7,00% [-16,10%; 2,00%] p=0,1285
NSCLC-SAQ Appetitlosigkeit - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2284					

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

Asiatisch	52/250 (20,8%)	60/251 (23,9%)	0,84 [0,55; 1,27] p=0,4048	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4050	-3,10% [-10,40%; 4,20%] p=0,4040
Nicht asiatisch	19/177 (10,7%)	35/177 (19,8%)	0,49 [0,27; 0,89] p=0,0182	0,54 [0,32; 0,91] p=0,0209	-9,00% [-16,50%; -1,60%] p=0,0171

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; NSCLC-SAQ – Husten – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	33/429 (7,7%)	44/429 (10,3%)	0,73 [0,45; 1,17] p=0,1872	0,75 [0,49; 1,15] p=0,1887	-2,60% [-6,40%; 1,20%] p=0,1866
NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6605					
< 65	15/235 (6,4%)	18/237 (7,6%)	0,83 [0,41; 1,69] p=0,6060	0,84 [0,43; 1,63] p=0,6062	-1,20% [-5,80%; 3,40%] p=0,6054
$\geq$ 65	18/194 (9,3%)	26/192 (13,5%)	0,65 [0,34; 1,24] p=0,1881	0,69 [0,39; 1,21] p=0,1911	-4,30% [-10,60%; 2,10%] p=0,1869
NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1840					
< 75	30/378 (7,9%)	35/376 (9,3%)	0,84 [0,50; 1,40] p=0,5024	0,85 [0,54; 1,36] p=0,5027	-1,40% [-5,40%; 2,60%] p=0,5021
$\geq$ 75	3/51 (5,9%)	9/53 (17,0%)	0,31 [0,08; 1,20] p=0,0780	0,35 [0,10; 1,21] p=0,0961	-11,10% [-23,10%; 0,90%] p=0,0697
NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7835					
Männlich	10/154 (6,5%)	17/178 (9,6%)	0,66 [0,29; 1,48] p=0,3102	0,68 [0,32; 1,44] p=0,3138	-3,10% [-8,90%; 2,80%] p=0,3026
Weiblich	23/275 (8,4%)	27/251 (10,8%)	0,76 [0,42; 1,36] p=0,3504	0,78 [0,46; 1,32] p=0,3513	-2,40% [-7,40%; 2,60%] p=0,3520
NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0640					
< 80	31/376 (8,2%)	34/368 (9,2%)	0,88 [0,53; 1,47] p=0,6313	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6312	-1,00% [-5,10%; 3,10%] p=0,6312

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

≥ 80	2/53 (3,8%)	10/61 (16,4%)	0,20 [0,04; 0,96] p=0,0292	0,23 [0,05; 1,00] p=0,0506	-12,60% [-23,20%; -2,00%] p=0,0198
NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6101					
0	17/141 (12,1%)	21/149 (14,1%)	0,84 [0,42; 1,66] p=0,6080	0,85 [0,47; 1,55] p=0,6080	-2,00% [-9,80%; 5,70%] p=0,6065
1	16/288 (5,6%)	23/280 (8,2%)	0,66 [0,34; 1,27] p=0,2107	0,68 [0,36; 1,25] p=0,2137	-2,70% [-6,80%; 1,50%] p=0,2108
NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4224					
Nein	22/251 (8,8%)	26/257 (10,1%)	0,85 [0,47; 1,55] p=0,6029	0,87 [0,51; 1,49] p=0,6030	-1,40% [-6,40%; 3,70%] p=0,6021
Ja	11/178 (6,2%)	18/172 (10,5%)	0,56 [0,26; 1,23] p=0,1465	0,59 [0,29; 1,21] p=0,1517	-4,30% [-10,10%; 1,50%] p=0,1464
NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7083					
Exon 19 Deletion	18/258 (7,0%)	22/257 (8,6%)	0,80 [0,42; 1,53] p=0,5024	0,81 [0,45; 1,48] p=0,5029	-1,60% [-6,20%; 3,00%] p=0,5019
Exon 21 L858R Substitution	15/171 (8,8%)	22/172 (12,8%)	0,66 [0,33; 1,31] p=0,2310	0,69 [0,37; 1,28] p=0,2341	-4,00% [-10,60%; 2,50%] p=0,2291
NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7661					
Nein	21/299 (7,0%)	29/295 (9,8%)	0,69 [0,39; 1,25] p=0,2183	0,71 [0,42; 1,22] p=0,2206	-2,80% [-7,30%; 1,70%] p=0,2178
Ja	12/130 (9,2%)	15/134 (11,2%)	0,81 [0,36; 1,80] p=0,5994	0,82 [0,40; 1,69] p=0,5995	-2,00% [-9,30%; 5,30%] p=0,5980
NSCLC-SAQ Husten - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9430					
Asiatisch	20/250 (8,0%)	25/251 (10,0%)	0,79 [0,42; 1,46] p=0,4434	0,80 [0,46; 1,41] p=0,4441	-2,00% [-7,00%; 3,00%] p=0,4426

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

Nicht asiatisch	13/177 (7,3%)	19/177 (10,7%)	0,66 [0,32; 1,38] p=0,2668	0,68 [0,35; 1,34] p=0,2698	-3,40% [-9,40%; 2,60%] p=0,2652

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *NSCLC-SAQ – Dyspnoe – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	74/429 (17,2%)	66/429 (15,4%)	1,15 [0,80; 1,65] p=0,4586	1,12 [0,83; 1,52] p=0,4577	1,90% [-3,10%; 6,80%] p=0,4573
NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8296					
< 65	38/235 (16,2%)	33/237 (13,9%)	1,19 [0,72; 1,98] p=0,4954	1,16 [0,76; 1,78] p=0,4955	2,20% [-4,20%; 8,70%] p=0,4948
$\geq$ 65	36/194 (18,6%)	33/192 (17,2%)	1,10 [0,65; 1,85] p=0,7259	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7257	1,40% [-6,30%; 9,00%] p=0,7255
NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4330					
< 75	62/378 (16,4%)	58/376 (15,4%)	1,08 [0,73; 1,59] p=0,7142	1,06 [0,77; 1,48] p=0,7140	1,00% [-4,20%; 6,20%] p=0,7139
$\geq$ 75	12/51 (23,5%)	8/53 (15,1%)	1,73 [0,64; 4,67] p=0,2775	1,56 [0,69; 3,50] p=0,2814	8,40% [-6,70%; 23,50%] p=0,2740
NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7566					
Männlich	28/154 (18,2%)	27/178 (15,2%)	1,24 [0,70; 2,22] p=0,4621	1,20 [0,74; 1,94] p=0,4618	3,00% [-5,00%; 11,10%] p=0,4634
Weiblich	46/275 (16,7%)	39/251 (15,5%)	1,09 [0,69; 1,74] p=0,7115	1,08 [0,73; 1,59] p=0,7114	1,20% [-5,10%; 7,50%] p=0,7108
NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8518					
< 80	65/376 (17,3%)	56/368 (15,2%)	1,16 [0,79; 1,72] p=0,4446	1,14 [0,82; 1,58] p=0,4449	2,10% [-3,20%; 7,40%] p=0,4439

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

≥ 80	9/53 (17,0%)	10/61 (16,4%)	1,04 [0,39; 2,80] p=0,9334	1,04 [0,46; 2,36] p=0,9331	0,60% [-13,10%; 14,30%] p=0,9331
NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8719					
0	32/141 (22,7%)	29/149 (19,5%)	1,22 [0,69; 2,14] p=0,5004	1,17 [0,75; 1,82] p=0,5002	3,20% [-6,20%; 12,60%] p=0,5000
1	42/288 (14,6%)	37/280 (13,2%)	1,12 [0,70; 1,80] p=0,6376	1,10 [0,73; 1,66] p=0,6376	1,40% [-4,30%; 7,10%] p=0,6371
NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6791					
Nein	43/251 (17,1%)	37/257 (14,4%)	1,23 [0,76; 1,98] p=0,3980	1,19 [0,80; 1,78] p=0,3984	2,70% [-3,60%; 9,10%] p=0,3976
Ja	31/178 (17,4%)	29/172 (16,9%)	1,04 [0,60; 1,81] p=0,8906	1,03 [0,65; 1,64] p=0,8904	0,60% [-7,30%; 8,50%] p=0,8904
NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7741					
Exon 19 Deletion	41/258 (15,9%)	38/257 (14,8%)	1,09 [0,67; 1,76] p=0,7280	1,07 [0,72; 1,61] p=0,7279	1,10% [-5,10%; 7,30%] p=0,7277
Exon 21 L858R Substitution	33/171 (19,3%)	28/172 (16,3%)	1,23 [0,71; 2,14] p=0,4653	1,19 [0,75; 1,87] p=0,4655	3,00% [-5,10%; 11,10%] p=0,4644
NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8698					
Nein	51/299 (17,1%)	44/295 (14,9%)	1,17 [0,76; 1,82] p=0,4768	1,14 [0,79; 1,66] p=0,4770	2,10% [-3,70%; 8,00%] p=0,4761
Ja	23/130 (17,7%)	22/134 (16,4%)	1,09 [0,58; 2,08] p=0,7835	1,08 [0,63; 1,83] p=0,7831	1,30% [-7,80%; 10,40%] p=0,7831
NSCLC-SAQ Dyspnoe - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA					
Asiatisch	47/250 (18,8%)	45/251 (17,9%)	1,06 [0,67; 1,67] p=0,8013	1,05 [0,72; 1,52] p=0,8011	0,90% [-5,90%; 7,70%] p=0,8011

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

Nicht asiatisch	27/177 (15,3%)	21/177 (11,9%)	1,34 [0,72; 2,47] p=0,3523	1,29 [0,76; 2,19] p=0,3535	3,40% [-3,70%; 10,50%] p=0,3510

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *NSCLC-SAQ – Fatigue – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	67/429 (15,6%)	76/429 (17,7%)	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4064	0,88 [0,65; 1,19] p=0,4057	-2,10% [-7,10%; 2,90%] p=0,4051
NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7624					
< 65	34/235 (14,5%)	37/237 (15,6%)	0,91 [0,55; 1,51] p=0,7285	0,93 [0,60; 1,42] p=0,7283	-1,10% [-7,60%; 5,30%] p=0,7281
$\geq$ 65	33/194 (17,0%)	39/192 (20,3%)	0,80 [0,48; 1,34] p=0,4056	0,84 [0,55; 1,27] p=0,4060	-3,30% [-11,10%; 4,50%] p=0,4047
NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6932					
< 75	57/378 (15,1%)	66/376 (17,6%)	0,83 [0,57; 1,23] p=0,3583	0,86 [0,62; 1,19] p=0,3587	-2,50% [-7,70%; 2,80%] p=0,3578
$\geq$ 75	10/51 (19,6%)	10/53 (18,9%)	1,05 [0,40; 2,78] p=0,9241	1,04 [0,47; 2,29] p=0,9237	0,70% [-14,40%; 15,90%] p=0,9238
NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4060					
Männlich	25/154 (16,2%)	38/178 (21,3%)	0,71 [0,41; 1,25] p=0,2366	0,76 [0,48; 1,20] p=0,2394	-5,10% [-13,50%; 3,30%] p=0,2314
Weiblich	42/275 (15,3%)	38/251 (15,1%)	1,01 [0,63; 1,63] p=0,9661	1,01 [0,67; 1,51] p=0,9661	0,10% [-6,00%; 6,30%] p=0,9661
NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6052					
< 80	56/376 (14,9%)	59/368 (16,0%)	0,92 [0,62; 1,36] p=0,6676	0,93 [0,66; 1,30] p=0,6675	-1,10% [-6,30%; 4,10%] p=0,6675

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

≥ 80	11/53 (20,8%)	17/61 (27,9%)	0,68 [0,28; 1,61] p=0,3809	0,74 [0,38; 1,45] p=0,3837	-7,10% [-22,80%; 8,60%] p=0,3738
NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5322					
0	25/141 (17,7%)	26/149 (17,4%)	1,02 [0,56; 1,87] p=0,9500	1,02 [0,62; 1,67] p=0,9499	0,30% [-8,50%; 9,00%] p=0,9499
1	42/288 (14,6%)	50/280 (17,9%)	0,79 [0,50; 1,23] p=0,2901	0,82 [0,56; 1,19] p=0,2909	-3,30% [-9,30%; 2,80%] p=0,2898
NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8805					
Nein	37/251 (14,7%)	44/257 (17,1%)	0,84 [0,52; 1,35] p=0,4643	0,86 [0,58; 1,29] p=0,4646	-2,40% [-8,70%; 4,00%] p=0,4633
Ja	30/178 (16,9%)	32/172 (18,6%)	0,89 [0,51; 1,54] p=0,6685	0,91 [0,58; 1,42] p=0,6682	-1,80% [-9,80%; 6,30%] p=0,6681
NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,5276					
Exon 19 Deletion	31/258 (12,0%)	39/257 (15,2%)	0,76 [0,46; 1,27] p=0,2960	0,79 [0,51; 1,23] p=0,2971	-3,20% [-9,10%; 2,80%] p=0,2951
Exon 21 L858R Substitution	36/171 (21,1%)	37/172 (21,5%)	0,97 [0,58; 1,63] p=0,9174	0,98 [0,65; 1,47] p=0,9173	-0,50% [-9,10%; 8,20%] p=0,9173
NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5451					
Nein	46/299 (15,4%)	55/295 (18,6%)	0,79 [0,52; 1,22] p=0,2908	0,82 [0,58; 1,18] p=0,2915	-3,30% [-9,30%; 2,80%] p=0,2902
Ja	21/130 (16,2%)	21/134 (15,7%)	1,04 [0,54; 2,00] p=0,9149	1,03 [0,59; 1,79] p=0,9147	0,50% [-8,30%; 9,30%] p=0,9147
NSCLC-SAQ Fatigue - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6337					
Asiatisch	42/250 (16,8%)	49/251 (19,5%)	0,83 [0,53; 1,31] p=0,4299	0,86 [0,59; 1,25] p=0,4302	-2,70% [-9,50%; 4,00%] p=0,4291

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

Nicht asiatisch	24/177 (13,6%)	27/177 (15,3%)	0,87 [0,48; 1,58] p=0,6502	0,89 [0,53; 1,48] p=0,6501	-1,70% [-9,00%; 5,60%] p=0,6497

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; NSCLC-SAQ – Schmerz – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	54/429 (12,6%)	59/429 (13,8%)	0,91 [0,61; 1,34] p=0,6185	0,92 [0,65; 1,29] p=0,6198	-1,20% [-5,70%; 3,40%] p=0,6196
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0152					
< 65	34/235 (14,5%)	24/237 (10,1%)	1,50 [0,86; 2,62] p=0,1513	1,43 [0,88; 2,33] p=0,1539	4,30% [-1,60%; 10,30%] p=0,1502
$\geq$ 65	20/194 (10,3%)	35/192 (18,2%)	0,52 [0,29; 0,93] p=0,0262	0,57 [0,34; 0,94] p=0,0291	-7,90% [-14,90%; -1,00%] p=0,0253
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5671					
< 75	48/378 (12,7%)	50/376 (13,3%)	0,95 [0,62; 1,45] p=0,8068	0,95 [0,66; 1,38] p=0,8067	-0,60% [-5,40%; 4,20%] p=0,8066
$\geq$ 75	6/51 (11,8%)	9/53 (17,0%)	0,65 [0,21; 1,99] p=0,4513	0,69 [0,27; 1,81] p=0,4531	-5,20% [-18,60%; 8,20%] p=0,4465
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4333					
Männlich	21/154 (13,6%)	22/178 (12,4%)	1,12 [0,59; 2,13] p=0,7301	1,10 [0,63; 1,93] p=0,7297	1,30% [-6,00%; 8,50%] p=0,7304
Weiblich	33/275 (12,0%)	37/251 (14,7%)	0,79 [0,48; 1,31] p=0,3557	0,81 [0,53; 1,26] p=0,3561	-2,70% [-8,60%; 3,10%] p=0,3568
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 0,6, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2979					
< 80	48/376 (12,8%)	47/368 (12,8%)	1,00 [0,65; 1,54] p=0,9981	1,00 [0,69; 1,46] p=0,9981	0,00% [-4,80%; 4,80%] p=0,9981

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

≥ 80	6/53 (11,3%)	12/61 (19,7%)	0,52 [0,18; 1,50] p=0,2246	0,57 [0,23; 1,43] p=0,2331	-8,40% [-21,50%; 4,80%] p=0,2124
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6966					
0	21/141 (14,9%)	22/149 (14,8%)	1,01 [0,53; 1,93] p=0,9755	1,01 [0,58; 1,75] p=0,9754	0,10% [-8,10%; 8,30%] p=0,9754
1	33/288 (11,5%)	37/280 (13,2%)	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5248	0,87 [0,56; 1,35] p=0,5249	-1,80% [-7,20%; 3,70%] p=0,5247
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,1027					
Nein	34/251 (13,5%)	29/257 (11,3%)	1,23 [0,73; 2,09] p=0,4398	1,20 [0,76; 1,91] p=0,4402	2,30% [-3,50%; 8,00%] p=0,4395
Ja	20/178 (11,2%)	30/172 (17,4%)	0,60 [0,33; 1,10] p=0,0977	0,64 [0,38; 1,09] p=0,1010	-6,20% [-13,50%; 1,10%] p=0,0969
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1655					
Exon 19 Deletion	38/258 (14,7%)	34/257 (13,2%)	1,13 [0,69; 1,87] p=0,6241	1,11 [0,72; 1,71] p=0,6240	1,50% [-4,50%; 7,50%] p=0,6237
Exon 21 L858R Substitution	16/171 (9,4%)	25/172 (14,5%)	0,61 [0,31; 1,18] p=0,1400	0,64 [0,36; 1,16] p=0,1439	-5,20% [-12,00%; 1,70%] p=0,1379
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4517					
Nein	38/299 (12,7%)	37/295 (12,5%)	1,01 [0,63; 1,65] p=0,9513	1,01 [0,66; 1,55] p=0,9512	0,20% [-5,20%; 5,50%] p=0,9512
Ja	16/130 (12,3%)	22/134 (16,4%)	0,71 [0,36; 1,43] p=0,3424	0,75 [0,41; 1,36] p=0,3442	-4,10% [-12,60%; 4,30%] p=0,3398
NSCLC-SAQ Schmerz - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 0,6, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA					
Asiatisch	34/250 (13,6%)	30/251 (12,0%)	1,16 [0,69; 1,96] p=0,5810	1,14 [0,72; 1,80] p=0,5810	1,60% [-4,20%; 7,50%] p=0,5806

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

Nicht asiatisch	20/177 (11,3%)	29/177 (16,4%)	0,65 [0,35; 1,20] p=0,1666	0,69 [0,41; 1,17] p=0,1696	-5,10% [-12,30%; 2,10%] p=0,1649

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *NSCLC-SAQ – Gesamtscore – Bestätigte Verschlechterung* $\geq$ Schwellenwert 3 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 3, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	41/429 (9,6%)	50/429 (11,7%)	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3171	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3176	-2,10% [-6,20%; 2,00%] p=0,3164
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 3, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7620					
< 65	19/235 (8,1%)	25/237 (10,5%)	0,75 [0,40; 1,40] p=0,3579	0,77 [0,43; 1,35] p=0,3592	-2,50% [-7,70%; 2,80%] p=0,3567
$\geq$ 65	22/194 (11,3%)	25/192 (13,0%)	0,85 [0,46; 1,57] p=0,6141	0,87 [0,51; 1,49] p=0,6140	-1,70% [-8,20%; 4,80%] p=0,6136
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 3, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6057					
< 75	33/378 (8,7%)	42/376 (11,2%)	0,76 [0,47; 1,23] p=0,2633	0,78 [0,51; 1,21] p=0,2646	-2,40% [-6,70%; 1,80%] p=0,2627
$\geq$ 75	8/51 (15,7%)	8/53 (15,1%)	1,05 [0,36; 3,04] p=0,9337	1,04 [0,42; 2,56] p=0,9333	0,60% [-13,30%; 14,50%] p=0,9334
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 3, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6873					
Männlich	15/154 (9,7%)	19/178 (10,7%)	0,90 [0,44; 1,84] p=0,7799	0,91 [0,48; 1,73] p=0,7797	-0,90% [-7,50%; 5,60%] p=0,7789
Weiblich	26/275 (9,5%)	31/251 (12,4%)	0,74 [0,43; 1,29] p=0,2863	0,77 [0,47; 1,25] p=0,2874	-2,90% [-8,20%; 2,40%] p=0,2879
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 3, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0323					
< 80	38/376 (10,1%)	37/368 (10,1%)	1,01 [0,62; 1,62] p=0,9812	1,00 [0,65; 1,54] p=0,9812	0,10% [-4,30%; 4,40%] p=0,9812

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

≥ 80	3/53 (5,7%)	13/61 (21,3%)	0,22 [0,06; 0,83] p=0,0169	0,27 [0,08; 0,88] p=0,0304	-15,70% [-27,70%; -3,60%] p=0,0107
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 3, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5964					
0	17/141 (12,1%)	19/149 (12,8%)	0,94 [0,47; 1,89] p=0,8579	0,95 [0,51; 1,74] p=0,8577	-0,70% [-8,30%; 6,90%] p=0,8575
1	24/288 (8,3%)	31/280 (11,1%)	0,73 [0,42; 1,28] p=0,2704	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2719	-2,70% [-7,60%; 2,10%] p=0,2703
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 3, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7362					
Nein	23/251 (9,2%)	27/257 (10,5%)	0,86 [0,48; 1,54] p=0,6119	0,87 [0,51; 1,48] p=0,6120	-1,30% [-6,50%; 3,80%] p=0,6112
Ja	18/178 (10,1%)	23/172 (13,4%)	0,73 [0,38; 1,40] p=0,3438	0,76 [0,42; 1,35] p=0,3451	-3,30% [-10,00%; 3,50%] p=0,3435
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 3, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4812					
Exon 19 Deletion	22/258 (8,5%)	23/257 (8,9%)	0,95 [0,51; 1,75] p=0,8654	0,95 [0,55; 1,67] p=0,8653	-0,40% [-5,30%; 4,50%] p=0,8653
Exon 21 L858R Substitution	19/171 (11,1%)	27/172 (15,7%)	0,67 [0,36; 1,26] p=0,2133	0,71 [0,41; 1,22] p=0,2160	-4,60% [-11,80%; 2,60%] p=0,2114
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 3, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8104					
Nein	30/299 (10,0%)	35/295 (11,9%)	0,83 [0,49; 1,39] p=0,4752	0,85 [0,53; 1,34] p=0,4755	-1,80% [-6,90%; 3,20%] p=0,4748
Ja	11/130 (8,5%)	15/134 (11,2%)	0,73 [0,32; 1,66] p=0,4572	0,76 [0,36; 1,58] p=0,4584	-2,70% [-9,90%; 4,40%] p=0,4550
NSCLC-SAQ Gesamtscore - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 3, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2608					
Asiatisch	27/250 (10,8%)	27/251 (10,8%)	1,00 [0,57; 1,77] p=0,9876	1,00 [0,61; 1,66] p=0,9876	0,00% [-5,40%; 5,50%] p=0,9876

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

Nicht asiatisch	13/177 (7,3%)	23/177 (13,0%)	0,53 [0,26; 1,08] p=0,0791	0,56 [0,30; 1,08] p=0,0841	-5,60% [-11,90%; 0,60%] p=0,0774

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 15 für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 15, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	39/429 (9,1%)	53/429 (12,4%)	0,70 [0,45; 1,09] p=0,1139	0,73 [0,50; 1,08] p=0,1160	-3,30% [-7,40%; 0,80%] p=0,1138
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 15, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0837					
< 65	10/235 (4,3%)	23/237 (9,7%)	0,41 [0,19; 0,89] p=0,0204	0,44 [0,21; 0,90] p=0,0248	-5,40% [-10,00%; -0,90%] p=0,0194
$\geq$ 65	29/194 (14,9%)	30/192 (15,6%)	0,95 [0,55; 1,65] p=0,8537	0,96 [0,60; 1,53] p=0,8535	-0,70% [-7,90%; 6,50%] p=0,8535
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 15, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1160					
< 75	31/378 (8,2%)	48/376 (12,8%)	0,61 [0,38; 0,98] p=0,0409	0,64 [0,42; 0,99] p=0,0429	-4,60% [-8,90%; -0,20%] p=0,0403
$\geq$ 75	8/51 (15,7%)	5/53 (9,4%)	1,79 [0,54; 5,88] p=0,3375	1,66 [0,58; 4,75] p=0,3421	6,30% [-6,50%; 19,00%] p=0,3350
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8005					
Männlich	15/154 (9,7%)	22/178 (12,4%)	0,77 [0,38; 1,53] p=0,4501	0,79 [0,42; 1,47] p=0,4514	-2,60% [-9,40%; 4,10%] p=0,4456
Weiblich	24/275 (8,7%)	31/251 (12,4%)	0,68 [0,39; 1,19] p=0,1754	0,71 [0,43; 1,17] p=0,1775	-3,60% [-8,90%; 1,60%] p=0,1772
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 15, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5163					

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

< 80	32/376 (8,5%)	45/368 (12,2%)	0,67 [0,41; 1,08] p=0,0963	0,70 [0,45; 1,07] p=0,0984	-3,70% [-8,10%; 0,70%] p=0,0960
≥ 80	7/53 (13,2%)	8/61 (13,1%)	1,01 [0,34; 2,99] p=0,9884	1,01 [0,39; 2,59] p=0,9883	0,10% [-12,40%; 12,50%] p=0,9883
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 15, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3452					
0	17/141 (12,1%)	19/149 (12,8%)	0,94 [0,47; 1,89] p=0,8579	0,95 [0,51; 1,74] p=0,8577	-0,70% [-8,30%; 6,90%] p=0,8575
1	22/288 (7,6%)	34/280 (12,1%)	0,60 [0,34; 1,05] p=0,0721	0,63 [0,38; 1,05] p=0,0751	-4,50% [-9,40%; 0,40%] p=0,0718
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 15, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5818					
Nein	20/251 (8,0%)	31/257 (12,1%)	0,63 [0,35; 1,14] p=0,1251	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1284	-4,10% [-9,30%; 1,10%] p=0,1231
Ja	19/178 (10,7%)	22/172 (12,8%)	0,81 [0,42; 1,57] p=0,5388	0,83 [0,47; 1,49] p=0,5389	-2,10% [-8,90%; 4,60%] p=0,5385
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 15, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7160					
Exon 19 Deletion	17/258 (6,6%)	25/257 (9,7%)	0,66 [0,34; 1,24] p=0,1936	0,68 [0,38; 1,22] p=0,1967	-3,10% [-7,90%; 1,60%] p=0,1926
Exon 21 L858R Substitution	22/171 (12,9%)	28/172 (16,3%)	0,76 [0,41; 1,39] p=0,3711	0,79 [0,47; 1,32] p=0,3721	-3,40% [-10,90%; 4,00%] p=0,3697
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 15, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6767					
Nein	26/299 (8,7%)	37/295 (12,5%)	0,66 [0,39; 1,13] p=0,1282	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1307	-3,80% [-8,80%; 1,10%] p=0,1276
Ja	13/130 (10,0%)	16/134 (11,9%)	0,82 [0,38; 1,78] p=0,6149	0,84 [0,42; 1,67] p=0,6149	-1,90% [-9,50%; 5,60%] p=0,6136
EQ-5D VAS - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 15, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7917					

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

Asiatisch	23/250 (9,2%)	35/251 (13,9%)	0,63 [0,36; 1,09] p=0,0974	0,66 [0,40; 1,08] p=0,1004	-4,70% [-10,30%; 0,80%] p=0,0960
Nicht asiatisch	16/177 (9,0%)	18/177 (10,2%)	0,88 [0,43; 1,78] p=0,7187	0,89 [0,47; 1,69] p=0,7185	-1,10% [-7,30%; 5,00%] p=0,7182

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

Morbidität – PGIS – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *PGIS – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 1* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
PGIS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	52/429 (12,1%)	60/429 (14,0%)	0,85 [0,57; 1,27] p=0,4239	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4234	-1,80% [-6,30%; 2,60%] p=0,4230
PGIS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 1, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8005					
< 65	27/235 (11,5%)	30/237 (12,7%)	0,90 [0,51; 1,56] p=0,6971	0,91 [0,56; 1,48] p=0,6970	-1,20% [-7,00%; 4,70%] p=0,6967
$\geq$ 65	25/194 (12,9%)	30/192 (15,6%)	0,80 [0,45; 1,42] p=0,4421	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4426	-2,70% [-9,70%; 4,20%] p=0,4414
PGIS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 1, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8891					
< 75	44/378 (11,6%)	51/376 (13,6%)	0,84 [0,55; 1,29] p=0,4264	0,86 [0,59; 1,25] p=0,4267	-1,90% [-6,70%; 2,80%] p=0,4260
$\geq$ 75	8/51 (15,7%)	9/53 (17,0%)	0,91 [0,32; 2,58] p=0,8590	0,92 [0,39; 2,21] p=0,8584	-1,30% [-15,50%; 12,90%] p=0,8582
PGIS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1699					
Männlich	21/154 (13,6%)	20/178 (11,2%)	1,25 [0,65; 2,40] p=0,5080	1,21 [0,68; 2,15] p=0,5079	2,40% [-4,70%; 9,50%] p=0,5096
Weiblich	31/275 (11,3%)	40/251 (15,9%)	0,67 [0,41; 1,11] p=0,1183	0,71 [0,46; 1,09] p=0,1202	-4,70% [-10,50%; 1,20%] p=0,1195
PGIS - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 1, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0859					

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

< 80	43/376 (11,4%)	55/368 (14,9%)	0,73 [0,48; 1,13] p=0,1573	0,77 [0,53; 1,11] p=0,1587	-3,50% [-8,40%; 1,40%] p=0,1569
≥ 80	9/53 (17,0%)	5/61 (8,2%)	2,29 [0,72; 7,33] p=0,1559	2,07 [0,74; 5,80] p=0,1655	8,80% [-3,40%; 21,00%] p=0,1592
PGIS - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 1, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8712					
0	19/141 (13,5%)	24/149 (16,1%)	0,81 [0,42; 1,56] p=0,5291	0,84 [0,48; 1,46] p=0,5294	-2,60% [-10,80%; 5,50%] p=0,5273
1	33/288 (11,5%)	36/280 (12,9%)	0,88 [0,53; 1,45] p=0,6102	0,89 [0,57; 1,39] p=0,6102	-1,40% [-6,80%; 4,00%] p=0,6101
PGIS - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 1, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9028					
Nein	29/251 (11,6%)	35/257 (13,6%)	0,83 [0,49; 1,40] p=0,4836	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4839	-2,10% [-7,80%; 3,70%] p=0,4826
Ja	23/178 (12,9%)	25/172 (14,5%)	0,87 [0,47; 1,60] p=0,6613	0,89 [0,53; 1,50] p=0,6611	-1,60% [-8,80%; 5,60%] p=0,6611
PGIS - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 1, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6772					
Exon 19 Deletion	35/258 (13,6%)	38/257 (14,8%)	0,91 [0,55; 1,49] p=0,6917	0,92 [0,60; 1,40] p=0,6916	-1,20% [-7,20%; 4,80%] p=0,6914
Exon 21 L858R Substitution	17/171 (9,9%)	22/172 (12,8%)	0,75 [0,38; 1,47] p=0,4066	0,78 [0,43; 1,41] p=0,4076	-2,80% [-9,60%; 3,90%] p=0,4053
PGIS - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 1, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,1022					
Nein	33/299 (11,0%)	46/295 (15,6%)	0,67 [0,42; 1,08] p=0,1023	0,71 [0,47; 1,07] p=0,1044	-4,60% [-10,00%; 0,90%] p=0,1016
Ja	19/130 (14,6%)	14/134 (10,4%)	1,47 [0,70; 3,07] p=0,3069	1,40 [0,73; 2,67] p=0,3090	4,20% [-3,80%; 12,10%] p=0,3061
PGIS - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 1, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA					

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

Asiatisch	32/250 (12,8%)	42/251 (16,7%)	0,73 [0,44; 1,20] p=0,2152	0,77 [0,50; 1,17] p=0,2168	-3,90% [-10,10%; 2,30%] p=0,2139
Nicht asiatisch	20/177 (11,3%)	18/177 (10,2%)	1,13 [0,57; 2,21] p=0,7317	1,11 [0,61; 2,03] p=0,7315	1,10% [-5,30%; 7,60%] p=0,7313

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	64/429 (14,9%)	80/429 (18,6%)	0,77 [0,54; 1,10] p=0,1454	0,80 [0,59; 1,08] p=0,1467	-3,70% [-8,70%; 1,30%] p=0,1452
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1981					
< 65	28/235 (11,9%)	44/237 (18,6%)	0,59 [0,35; 0,99] p=0,0447	0,64 [0,41; 0,99] p=0,0472	-6,70% [-13,10%; -0,20%] p=0,0434
$\geq$ 65	36/194 (18,6%)	36/192 (18,8%)	0,99 [0,59; 1,65] p=0,9612	0,99 [0,65; 1,50] p=0,9611	-0,20% [-8,00%; 7,60%] p=0,9611
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1767					
< 75	53/378 (14,0%)	72/376 (19,1%)	0,69 [0,47; 1,01] p=0,0585	0,73 [0,53; 1,01] p=0,0599	-5,10% [-10,40%; 0,20%] p=0,0578
$\geq$ 75	11/51 (21,6%)	8/53 (15,1%)	1,55 [0,57; 4,23] p=0,3953	1,43 [0,63; 3,26] p=0,3968	6,50% [-8,40%; 21,30%] p=0,3926
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9003					
Männlich	25/154 (16,2%)	35/178 (19,7%)	0,79 [0,45; 1,39] p=0,4188	0,83 [0,52; 1,31] p=0,4199	-3,40% [-11,70%; 4,80%] p=0,4151
Weiblich	39/275 (14,2%)	45/251 (17,9%)	0,76 [0,47; 1,21] p=0,2418	0,79 [0,53; 1,17] p=0,2426	-3,70% [-10,00%; 2,50%] p=0,2428
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4988					

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

< 80	56/376 (14,9%)	65/368 (17,7%)	0,82 [0,55; 1,21] p=0,3064	0,84 [0,61; 1,17] p=0,3069	-2,80% [-8,10%; 2,50%] p=0,3061
≥ 80	8/53 (15,1%)	15/61 (24,6%)	0,55 [0,21; 1,41] p=0,2096	0,61 [0,28; 1,33] p=0,2172	-9,50% [-24,00%; 5,00%] p=0,1987
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5324					
0	26/141 (18,4%)	30/149 (20,1%)	0,90 [0,50; 1,61] p=0,7153	0,92 [0,57; 1,47] p=0,7151	-1,70% [-10,80%; 7,40%] p=0,7145
1	38/288 (13,2%)	50/280 (17,9%)	0,70 [0,44; 1,11] p=0,1250	0,74 [0,50; 1,09] p=0,1268	-4,70% [-10,60%; 1,30%] p=0,1245
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2194					
Nein	40/251 (15,9%)	43/257 (16,7%)	0,94 [0,59; 1,51] p=0,8087	0,95 [0,64; 1,41] p=0,8085	-0,80% [-7,20%; 5,60%] p=0,8084
Ja	24/178 (13,5%)	37/172 (21,5%)	0,57 [0,32; 1,00] p=0,0481	0,63 [0,39; 1,00] p=0,0509	-8,00% [-16,00%; -0,10%] p=0,0472
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,8001					
Exon 19 Deletion	34/258 (13,2%)	44/257 (17,1%)	0,73 [0,45; 1,19] p=0,2125	0,77 [0,51; 1,16] p=0,2141	-3,90% [-10,10%; 2,20%] p=0,2115
Exon 21 L858R Substitution	30/171 (17,5%)	36/172 (20,9%)	0,80 [0,47; 1,38] p=0,4270	0,84 [0,54; 1,30] p=0,4274	-3,40% [-11,70%; 4,90%] p=0,4258
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9720					
Nein	46/299 (15,4%)	57/295 (19,3%)	0,76 [0,49; 1,16] p=0,2054	0,80 [0,56; 1,13] p=0,2065	-3,90% [-10,00%; 2,10%] p=0,2047
Ja	18/130 (13,8%)	23/134 (17,2%)	0,78 [0,40; 1,52] p=0,4576	0,81 [0,46; 1,42] p=0,4582	-3,30% [-12,00%; 5,40%] p=0,4557
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6074					

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

Asiatisch	37/250 (14,8%)	48/251 (19,1%)	0,73 [0,46; 1,18] p=0,1978	0,77 [0,52; 1,15] p=0,1993	-4,30% [-10,90%; 2,20%] p=0,1965
Nicht asiatisch	26/177 (14,7%)	32/177 (18,1%)	0,78 [0,44; 1,37] p=0,3896	0,81 [0,51; 1,30] p=0,3903	-3,40% [-11,10%; 4,30%] p=0,3884

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	36/429 (8,4%)	52/429 (12,1%)	0,66 [0,42; 1,04] p=0,0705	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0725	-3,70% [-7,80%; 0,30%] p=0,0698
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,2049					
< 65	20/235 (8,5%)	22/237 (9,3%)	0,91 [0,48; 1,71] p=0,7686	0,92 [0,51; 1,63] p=0,7684	-0,80% [-5,90%; 4,40%] p=0,7683
$\geq$ 65	16/194 (8,2%)	30/192 (15,6%)	0,48 [0,26; 0,92] p=0,0255	0,53 [0,30; 0,94] p=0,0288	-7,40% [-13,80%; -0,90%] p=0,0246
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,9986					
< 75	32/378 (8,5%)	46/376 (12,2%)	0,66 [0,41; 1,07] p=0,0896	0,69 [0,45; 1,06] p=0,0918	-3,80% [-8,10%; 0,60%] p=0,0889
$\geq$ 75	4/51 (7,8%)	6/53 (11,3%)	0,67 [0,18; 2,52] p=0,5495	0,69 [0,21; 2,31] p=0,5507	-3,50% [-14,80%; 7,80%] p=0,5456
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7693					
Männlich	11/154 (7,1%)	17/178 (9,6%)	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4318	0,75 [0,36; 1,55] p=0,4336	-2,40% [-8,30%; 3,50%] p=0,4263
Weiblich	25/275 (9,1%)	35/251 (13,9%)	0,62 [0,36; 1,06] p=0,0806	0,65 [0,40; 1,06] p=0,0831	-4,90% [-10,30%; 0,60%] p=0,0820
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8620					

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

< 80	32/376 (8,5%)	46/368 (12,5%)	0,65 [0,41; 1,05] p=0,0759	0,68 [0,44; 1,04] p=0,0781	-4,00% [-8,40%; 0,40%] p=0,0756
≥ 80	4/53 (7,5%)	6/61 (9,8%)	0,75 [0,20; 2,81] p=0,6679	0,77 [0,23; 2,57] p=0,6680	-2,30% [-12,60%; 8,00%] p=0,6637
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6652					
0	12/141 (8,5%)	16/149 (10,7%)	0,77 [0,35; 1,70] p=0,5216	0,79 [0,39; 1,62] p=0,5223	-2,20% [-9,00%; 4,50%] p=0,5194
1	24/288 (8,3%)	36/280 (12,9%)	0,62 [0,36; 1,06] p=0,0798	0,65 [0,40; 1,06] p=0,0826	-4,50% [-9,60%; 0,50%] p=0,0795
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5774					
Nein	16/251 (6,4%)	27/257 (10,5%)	0,58 [0,30; 1,10] p=0,0948	0,61 [0,34; 1,10] p=0,0989	-4,10% [-8,90%; 0,70%] p=0,0927
Ja	20/178 (11,2%)	25/172 (14,5%)	0,74 [0,40; 1,40] p=0,3573	0,77 [0,45; 1,34] p=0,3584	-3,30% [-10,30%; 3,70%] p=0,3570
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0689					
Exon 19 Deletion	21/258 (8,1%)	20/257 (7,8%)	1,05 [0,56; 1,99] p=0,8810	1,05 [0,58; 1,88] p=0,8809	0,40% [-4,30%; 5,00%] p=0,8809
Exon 21 L858R Substitution	15/171 (8,8%)	32/172 (18,6%)	0,42 [0,22; 0,81] p=0,0082	0,47 [0,27; 0,84] p=0,0105	-9,80% [-17,00%; -2,60%] p=0,0074
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3548					
Nein	29/299 (9,7%)	37/295 (12,5%)	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2706	0,77 [0,49; 1,22] p=0,2720	-2,80% [-7,90%; 2,20%] p=0,2701
Ja	7/130 (5,4%)	15/134 (11,2%)	0,45 [0,18; 1,15] p=0,0883	0,48 [0,20; 1,14] p=0,0969	-5,80% [-12,40%; 0,80%] p=0,0845
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6114					

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

Asiatisch	19/250 (7,6%)	33/251 (13,1%)	0,54 [0,30; 0,98] p=0,0420	0,58 [0,34; 0,99] p=0,0453	-5,50% [-10,90%; -0,20%] p=0,0408
Nicht asiatisch	17/177 (9,6%)	19/177 (10,7%)	0,88 [0,44; 1,76] p=0,7254	0,90 [0,48; 1,66] p=0,7252	-1,10% [-7,40%; 5,20%] p=0,7250

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	88/429 (20,5%)	94/429 (21,9%)	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6195	0,94 [0,72; 1,21] p=0,6188	-1,40% [-6,80%; 4,10%] p=0,6187
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0153					
< 65	50/235 (21,3%)	37/237 (15,6%)	1,46 [0,91; 2,34] p=0,1129	1,36 [0,93; 2,00] p=0,1149	5,70% [-1,30%; 12,60%] p=0,1117
$\geq$ 65	38/194 (19,6%)	57/192 (29,7%)	0,58 [0,36; 0,92] p=0,0214	0,66 [0,46; 0,94] p=0,0231	-10,10% [-18,60%; -1,60%] p=0,0205
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6867					
< 75	78/378 (20,6%)	81/376 (21,5%)	0,95 [0,67; 1,34] p=0,7602	0,96 [0,73; 1,26] p=0,7600	-0,90% [-6,70%; 4,90%] p=0,7600
$\geq$ 75	10/51 (19,6%)	13/53 (24,5%)	0,75 [0,29; 1,91] p=0,5475	0,80 [0,39; 1,66] p=0,5473	-4,90% [-20,80%; 11,00%] p=0,5442
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8936					
Männlich	28/154 (18,2%)	34/178 (19,1%)	0,94 [0,54; 1,64] p=0,8305	0,95 [0,61; 1,50] p=0,8304	-0,90% [-9,30%; 7,50%] p=0,8300
Weiblich	60/275 (21,8%)	60/251 (23,9%)	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5694	0,91 [0,67; 1,25] p=0,5690	-2,10% [-9,30%; 5,10%] p=0,5695
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1554					

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

< 80	74/376 (19,7%)	84/368 (22,8%)	0,83 [0,58; 1,18] p=0,2946	0,86 [0,65; 1,14] p=0,2950	-3,10% [-9,00%; 2,70%] p=0,2942
≥ 80	14/53 (26,4%)	10/61 (16,4%)	1,83 [0,73; 4,56] p=0,1925	1,61 [0,78; 3,32] p=0,1961	10,00% [-5,10%; 25,10%] p=0,1925
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1256					
0	36/141 (25,5%)	30/149 (20,1%)	1,36 [0,78; 2,36] p=0,2740	1,27 [0,83; 1,94] p=0,2748	5,40% [-4,30%; 15,10%] p=0,2733
1	52/288 (18,1%)	64/280 (22,9%)	0,74 [0,49; 1,12] p=0,1562	0,79 [0,57; 1,09] p=0,1574	-4,80% [-11,40%; 1,80%] p=0,1556
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6122					
Nein	46/251 (18,3%)	54/257 (21,0%)	0,84 [0,54; 1,31] p=0,4471	0,87 [0,61; 1,24] p=0,4474	-2,70% [-9,60%; 4,20%] p=0,4462
Ja	42/178 (23,6%)	40/172 (23,3%)	1,02 [0,62; 1,67] p=0,9403	1,01 [0,69; 1,48] p=0,9402	0,30% [-8,50%; 9,20%] p=0,9402
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4689					
Exon 19 Deletion	48/258 (18,6%)	46/257 (17,9%)	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8359	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8358	0,70% [-6,00%; 7,40%] p=0,8357
Exon 21 L858R Substitution	40/171 (23,4%)	48/172 (27,9%)	0,79 [0,48; 1,28] p=0,3391	0,84 [0,58; 1,20] p=0,3397	-4,50% [-13,70%; 4,70%] p=0,3377
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2164					
Nein	58/299 (19,4%)	69/295 (23,4%)	0,79 [0,53; 1,17] p=0,2358	0,83 [0,61; 1,13] p=0,2366	-4,00% [-10,60%; 2,60%] p=0,2351
Ja	30/130 (23,1%)	25/134 (18,7%)	1,31 [0,72; 2,37] p=0,3775	1,24 [0,77; 1,99] p=0,3780	4,40% [-5,40%; 14,20%] p=0,3765
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA					

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

Asiatisch	54/250 (21,6%)	61/251 (24,3%)	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4724	0,89 [0,64; 1,23] p=0,4725	-2,70% [-10,10%; 4,70%] p=0,4717
Nicht asiatisch	34/177 (19,2%)	33/177 (18,6%)	1,04 [0,61; 1,77] p=0,8922	1,03 [0,67; 1,59] p=0,8921	0,60% [-7,60%; 8,70%] p=0,8921

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	95/429 (22,1%)	72/429 (16,8%)	1,41 [1,00; 1,99] p=0,0479	1,32 [1,00; 1,73] p=0,0492	5,30% [0,10%; 10,60%] p=0,0475
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7045					
< 65	39/235 (16,6%)	32/237 (13,5%)	1,27 [0,77; 2,12] p=0,3477	1,23 [0,80; 1,89] p=0,3485	3,10% [-3,40%; 9,50%] p=0,3469
$\geq$ 65	56/194 (28,9%)	40/192 (20,8%)	1,54 [0,97; 2,46] p=0,0683	1,39 [0,97; 1,97] p=0,0704	8,00% [-0,50%; 16,60%] p=0,0666
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1400					
< 75	74/378 (19,6%)	62/376 (16,5%)	1,23 [0,85; 1,79] p=0,2706	1,19 [0,87; 1,61] p=0,2713	3,10% [-2,40%; 8,60%] p=0,2698
$\geq$ 75	21/51 (41,2%)	10/53 (18,9%)	3,01 [1,24; 7,30] p=0,0133	2,18 [1,14; 4,17] p=0,0182	22,30% [5,20%; 39,40%] p=0,0107
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8875					
Männlich	34/154 (22,1%)	29/178 (16,3%)	1,46 [0,84; 2,52] p=0,1807	1,35 [0,87; 2,12] p=0,1817	5,80% [-2,70%; 14,30%] p=0,1824
Weiblich	61/275 (22,2%)	43/251 (17,1%)	1,38 [0,89; 2,13] p=0,1467	1,29 [0,91; 1,84] p=0,1488	5,10% [-1,70%; 11,80%] p=0,1437
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3008					

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

< 80	83/376 (22,1%)	57/368 (15,5%)	1,55 [1,06; 2,24] p=0,0217	1,43 [1,05; 1,93] p=0,0228	6,60% [1,00%; 12,20%] p=0,0209
≥ 80	12/53 (22,6%)	15/61 (24,6%)	0,90 [0,38; 2,14] p=0,8080	0,92 [0,47; 1,79] p=0,8074	-1,90% [-17,60%; 13,70%] p=0,8067
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6527					
0	37/141 (26,2%)	27/149 (18,1%)	1,61 [0,92; 2,82] p=0,0962	1,45 [0,93; 2,25] p=0,0986	8,10% [-1,40%; 17,70%] p=0,0952
1	58/288 (20,1%)	45/280 (16,1%)	1,32 [0,86; 2,02] p=0,2088	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2102	4,10% [-2,30%; 10,40%] p=0,2072
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5200					
Nein	52/251 (20,7%)	44/257 (17,1%)	1,26 [0,81; 1,98] p=0,3010	1,21 [0,84; 1,74] p=0,3017	3,60% [-3,20%; 10,40%] p=0,3005
Ja	43/178 (24,2%)	28/172 (16,3%)	1,64 [0,96; 2,79] p=0,0673	1,48 [0,97; 2,27] p=0,0702	7,90% [-0,50%; 16,20%] p=0,0649
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6811					
Exon 19 Deletion	46/258 (17,8%)	37/257 (14,4%)	1,29 [0,81; 2,07] p=0,2899	1,24 [0,83; 1,84] p=0,2909	3,40% [-2,90%; 9,80%] p=0,2888
Exon 21 L858R Substitution	49/171 (28,7%)	35/172 (20,3%)	1,57 [0,96; 2,59] p=0,0741	1,41 [0,96; 2,06] p=0,0764	8,30% [-0,80%; 17,40%] p=0,0724
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7775					
Nein	70/299 (23,4%)	51/295 (17,3%)	1,46 [0,98; 2,19] p=0,0642	1,35 [0,98; 1,87] p=0,0658	6,10% [-0,30%; 12,60%] p=0,0630
Ja	25/130 (19,2%)	21/134 (15,7%)	1,28 [0,68; 2,42] p=0,4468	1,23 [0,72; 2,08] p=0,4471	3,60% [-5,60%; 12,70%] p=0,4460
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2677					

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

Asiatisch	61/250 (24,4%)	39/251 (15,5%)	1,75 [1,12; 2,74] p=0,0132	1,57 [1,09; 2,25] p=0,0145	8,90% [1,90%; 15,80%] p=0,0126
Nicht asiatisch	33/177 (18,6%)	33/177 (18,6%)	1,00 [0,59; 1,71] p=1,0000	1,00 [0,65; 1,54] p=1,0000	0,00% [-8,10%; 8,10%] p=1,0000

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	119/429 (27,7%)	74/429 (17,2%)	1,85 [1,33; 2,58] p=0,0002	1,61 [1,25; 2,08] p=0,0003	10,50% [5,00%; 16,00%] p=0,0002
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,3419					
< 65	56/235 (23,8%)	30/237 (12,7%)	2,16 [1,33; 3,51] p=0,0017	1,88 [1,26; 2,82] p=0,0022	11,20% [4,30%; 18,10%] p=0,0015
$\geq$ 65	63/194 (32,5%)	44/192 (22,9%)	1,62 [1,03; 2,54] p=0,0362	1,42 [1,02; 1,97] p=0,0380	9,60% [0,70%; 18,40%] p=0,0348
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4216					
< 75	101/378 (26,7%)	59/376 (15,7%)	1,96 [1,37; 2,81] p=0,0002	1,70 [1,28; 2,27] p=0,0003	11,00% [5,20%; 16,80%] p=0,0002
$\geq$ 75	18/51 (35,3%)	15/53 (28,3%)	1,38 [0,60; 3,17] p=0,4459	1,25 [0,71; 2,20] p=0,4455	7,00% [-10,90%; 24,90%] p=0,4430
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5494					
Männlich	42/154 (27,3%)	27/178 (15,2%)	2,10 [1,22; 3,60] p=0,0068	1,80 [1,17; 2,77] p=0,0079	12,10% [3,30%; 20,90%] p=0,0069
Weiblich	77/275 (28,0%)	47/251 (18,7%)	1,69 [1,12; 2,55] p=0,0124	1,50 [1,09; 2,06] p=0,0137	9,30% [2,10%; 16,40%] p=0,0113
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4033					

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

< 80	103/376 (27,4%)	59/368 (16,0%)	1,98 [1,38; 2,83] p=0,0002	1,71 [1,28; 2,27] p=0,0002	11,40% [5,50%; 17,20%] p=0,0001
≥ 80	16/53 (30,2%)	15/61 (24,6%)	1,33 [0,58; 3,03] p=0,5047	1,23 [0,67; 2,24] p=0,5033	5,60% [-10,80%; 22,00%] p=0,5039
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7679					
0	50/141 (35,5%)	31/149 (20,8%)	2,09 [1,24; 3,54] p=0,0055	1,70 [1,16; 2,50] p=0,0065	14,70% [4,40%; 24,90%] p=0,0050
1	69/288 (24,0%)	43/280 (15,4%)	1,74 [1,14; 2,65] p=0,0101	1,56 [1,11; 2,20] p=0,0111	8,60% [2,10%; 15,10%] p=0,0094
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9736					
Nein	71/251 (28,3%)	45/257 (17,5%)	1,86 [1,22; 2,84] p=0,0038	1,61 [1,16; 2,25] p=0,0044	10,80% [3,50%; 18,00%] p=0,0036
Ja	48/178 (27,0%)	29/172 (16,9%)	1,82 [1,08; 3,06] p=0,0227	1,60 [1,06; 2,41] p=0,0250	10,10% [1,50%; 18,70%] p=0,0211
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,5377					
Exon 19 Deletion	62/258 (24,0%)	35/257 (13,6%)	2,01 [1,27; 3,17] p=0,0025	1,76 [1,21; 2,57] p=0,0031	10,40% [3,70%; 17,10%] p=0,0023
Exon 21 L858R Substitution	57/171 (33,3%)	39/172 (22,7%)	1,71 [1,06; 2,75] p=0,0281	1,47 [1,04; 2,08] p=0,0300	10,70% [1,20%; 20,10%] p=0,0269
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5617					
Nein	80/299 (26,8%)	52/295 (17,6%)	1,71 [1,15; 2,53] p=0,0075	1,52 [1,11; 2,07] p=0,0083	9,10% [2,50%; 15,80%] p=0,0070
Ja	39/130 (30,0%)	22/134 (16,4%)	2,18 [1,21; 3,94] p=0,0090	1,83 [1,15; 2,90] p=0,0108	13,60% [3,50%; 23,70%] p=0,0082
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA					

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

Asiatisch	69/250 (27,6%)	43/251 (17,1%)	1,84 [1,20; 2,83] p=0,0050	1,61 [1,15; 2,26] p=0,0057	10,50% [3,20%; 17,70%] p=0,0046
Nicht asiatisch	50/177 (28,2%)	31/177 (17,5%)	1,85 [1,12; 3,08] p=0,0164	1,61 [1,08; 2,40] p=0,0182	10,70% [2,10%; 19,40%] p=0,0154

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion – Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	80/429 (18,6%)	77/429 (17,9%)	1,05 [0,74; 1,48] p=0,7978	1,04 [0,78; 1,38] p=0,7984	0,70% [-4,50%; 5,90%] p=0,7985
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9772					
< 65	41/235 (17,4%)	40/237 (16,9%)	1,04 [0,65; 1,68] p=0,8699	1,03 [0,69; 1,54] p=0,8698	0,60% [-6,20%; 7,40%] p=0,8697
$\geq$ 65	39/194 (20,1%)	37/192 (19,3%)	1,05 [0,64; 1,74] p=0,8373	1,04 [0,70; 1,56] p=0,8371	0,80% [-7,10%; 8,80%] p=0,8371
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6152					
< 75	70/378 (18,5%)	69/376 (18,4%)	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9528	1,01 [0,75; 1,36] p=0,9527	0,20% [-5,40%; 5,70%] p=0,9527
$\geq$ 75	10/51 (19,6%)	8/53 (15,1%)	1,37 [0,49; 3,81] p=0,5450	1,30 [0,56; 3,03] p=0,5447	4,50% [-10,00%; 19,10%] p=0,5431
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7637					
Männlich	26/154 (16,9%)	31/178 (17,4%)	0,96 [0,54; 1,71] p=0,8980	0,97 [0,60; 1,56] p=0,8979	-0,50% [-8,70%; 7,60%] p=0,8978
Weiblich	54/275 (19,6%)	46/251 (18,3%)	1,09 [0,70; 1,69] p=0,7025	1,07 [0,75; 1,53] p=0,7024	1,30% [-5,40%; 8,00%] p=0,7018
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4080					

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

< 80	70/376 (18,6%)	62/368 (16,8%)	1,13 [0,78; 1,65] p=0,5279	1,10 [0,81; 1,51] p=0,5280	1,80% [-3,70%; 7,30%] p=0,5274
≥ 80	10/53 (18,9%)	15/61 (24,6%)	0,71 [0,29; 1,76] p=0,4634	0,77 [0,38; 1,56] p=0,4649	-5,70% [-20,80%; 9,40%] p=0,4574
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7911					
0	30/141 (21,3%)	32/149 (21,5%)	0,99 [0,56; 1,73] p=0,9670	0,99 [0,64; 1,54] p=0,9669	-0,20% [-9,60%; 9,20%] p=0,9669
1	50/288 (17,4%)	45/280 (16,1%)	1,10 [0,71; 1,71] p=0,6808	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6807	1,30% [-4,80%; 7,40%] p=0,6803
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9218					
Nein	45/251 (17,9%)	45/257 (17,5%)	1,03 [0,65; 1,62] p=0,9018	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9017	0,40% [-6,20%; 7,10%] p=0,9017
Ja	35/178 (19,7%)	32/172 (18,6%)	1,07 [0,63; 1,82] p=0,8016	1,06 [0,69; 1,63] p=0,8014	1,10% [-7,20%; 9,30%] p=0,8013
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0975					
Exon 19 Deletion	44/258 (17,1%)	32/257 (12,5%)	1,45 [0,88; 2,37] p=0,1413	1,37 [0,90; 2,09] p=0,1434	4,60% [-1,50%; 10,70%] p=0,1399
Exon 21 L858R Substitution	36/171 (21,1%)	45/172 (26,2%)	0,75 [0,46; 1,24] p=0,2659	0,81 [0,55; 1,18] p=0,2670	-5,10% [-14,10%; 3,90%] p=0,2642
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8364					
Nein	56/299 (18,7%)	52/295 (17,6%)	1,08 [0,71; 1,64] p=0,7279	1,06 [0,76; 1,50] p=0,7278	1,10% [-5,10%; 7,30%] p=0,7276
Ja	24/130 (18,5%)	25/134 (18,7%)	0,99 [0,53; 1,84] p=0,9675	0,99 [0,60; 1,64] p=0,9675	-0,20% [-9,60%; 9,20%] p=0,9675
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=NA					

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

Asiatisch	45/250 (18,0%)	46/251 (18,3%)	0,98 [0,62; 1,54] p=0,9245	0,98 [0,68; 1,42] p=0,9244	-0,30% [-7,10%; 6,40%] p=0,9244
Nicht asiatisch	35/177 (19,8%)	31/177 (17,5%)	1,16 [0,68; 1,98] p=0,5857	1,13 [0,73; 1,75] p=0,5855	2,30% [-5,90%; 10,40%] p=0,5850

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-G Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	OR [95%-KI] p-Wert b	RR [95%-KI] p-Wert b	RD [95%-KI] p-Wert b
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	421/421 (100,0%)	425/428 (99,3%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,01] p=0,0833	0,70% [-0,10%; 1,50%] p=0,0813
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9266					
< 65	233/233 (100,0%)	234/237 (98,7%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,03] p=0,0833	1,30% [-0,20%; 2,70%] p=0,0813
≥ 65	188/188 (100,0%)	191/191 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,9699					
< 75	372/372 (100,0%)	373/376 (99,2%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0833	0,80% [-0,10%; 1,70%] p=0,0820
≥ 75	49/49 (100,0%)	52/52 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9588					
Männlich	153/153 (100,0%)	176/178 (98,9%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,03] p=0,1573	1,10% [-0,40%; 2,70%] p=0,1550

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	OR [95%-KI] p-Wert b	RR [95%-KI] p-Wert b	RD [95%-KI] p-Wert b
Weiblich	268/268 (100,0%)	249/250 (99,6%)	NA [NA; NA] NA	1,00 [1,00; 1,01] p=0,3173	0,40% [-0,40%; 1,20%] p=0,3163
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9677					
< 80	369/369 (100,0%)	364/367 (99,2%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0833	0,80% [-0,10%; 1,70%] p=0,0820
≥ 80	52/52 (100,0%)	61/61 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9975					
0	138/138 (100,0%)	148/149 (99,3%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,02] p=0,3173	0,70% [-0,60%; 2,00%] p=0,3157
1	283/283 (100,0%)	277/279 (99,3%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,1573	0,70% [-0,30%; 1,70%] p=0,1558
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9562					
Nein	249/249 (100,0%)	254/255 (99,6%)	NA [NA; NA] NA	1,00 [1,00; 1,01] p=0,3173	0,40% [-0,40%; 1,20%] p=0,3164
Ja	172/172 (100,0%)	171/173 (98,8%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,03] p=0,1573	1,20% [-0,40%; 2,70%] p=0,1549
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9889					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	OR [95%-KI] p-Wert b	RR [95%-KI] p-Wert b	RD [95%-KI] p-Wert b
Exon 19 Deletion	253/253 (100,0%)	255/257 (99,2%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,1573	0,80% [-0,30%; 1,90%] p=0,1557
Exon 21 L858R Substitution	168/168 (100,0%)	170/171 (99,4%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,02] p=0,3173	0,60% [-0,60%; 1,70%] p=0,3159
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9450					
Nein	292/292 (100,0%)	291/294 (99,0%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,02] p=0,0833	1,00% [-0,10%; 2,20%] p=0,0817
Ja	129/129 (100,0%)	134/134 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9312					
Asiatisch	248/248 (100,0%)	247/250 (98,8%)	NA [NA; NA] NA	1,01 [1,00; 1,03] p=0,0833	1,20% [-0,10%; 2,50%] p=0,0814
Nicht asiatisch	171/171 (100,0%)	177/177 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	222/421 (52,7%)	168/428 (39,3%)	1,76 [1,34; 2,33] p<0,0001	1,35 [1,16; 1,56] p<0,0001	13,60% [7,00%; 20,10%] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1220					
< 65	100/233 (42,9%)	89/237 (37,6%)	1,25 [0,86; 1,81] p=0,2361	1,14 [0,92; 1,43] p=0,2364	5,40% [-3,50%; 14,20%] p=0,2349
≥ 65	122/188 (64,9%)	79/191 (41,4%)	2,62 [1,73; 3,97] p<0,0001	1,57 [1,29; 1,91] p<0,0001	23,50% [13,80%; 33,30%] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7561					
< 75	189/372 (50,8%)	140/376 (37,2%)	1,74 [1,30; 2,33] p=0,0002	1,36 [1,16; 1,61] p=0,0002	13,60% [6,50%; 20,60%] p=0,0002
≥ 75	33/49 (67,3%)	28/52 (53,8%)	1,77 [0,79; 3,97] p=0,1677	1,25 [0,91; 1,72] p=0,1683	13,50% [-5,40%; 32,40%] p=0,1608
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6487					
Männlich	86/153 (56,2%)	78/178 (43,8%)	1,65 [1,06; 2,54] p=0,0248	1,28 [1,03; 1,59] p=0,0247	12,40% [1,70%; 23,10%] p=0,0235
Weiblich	136/268 (50,7%)	90/250 (36,0%)	1,83 [1,29; 2,60] p=0,0007	1,41 [1,15; 1,73] p=0,0009	14,70% [6,30%; 23,20%] p=0,0006
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4644					
< 80	189/369 (51,2%)	144/367 (39,2%)	1,63 [1,21; 2,18] p=0,0011	1,30 [1,11; 1,53] p=0,0012	12,00% [4,80%; 19,10%] p=0,0010

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 80	33/52 (63,5%)	24/61 (39,3%)	2,68 [1,25; 5,74] p=0,0109	1,61 [1,11; 2,34] p=0,0121	24,10% [6,20%; 42,10%] p=0,0084
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4548					
0	57/138 (41,3%)	52/149 (34,9%)	1,31 [0,81; 2,12] p=0,2648	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2646	6,40% [-4,80%; 17,60%] p=0,2635
1	165/283 (58,3%)	116/279 (41,6%)	1,97 [1,41; 2,75] p<0,0001	1,40 [1,18; 1,66] p=0,0001	16,70% [8,60%; 24,90%] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7721					
Nein	112/249 (45,0%)	88/255 (34,5%)	1,55 [1,08; 2,22] p=0,0164	1,30 [1,05; 1,62] p=0,0171	10,50% [2,00%; 19,00%] p=0,0157
Ja	110/172 (64,0%)	80/173 (46,2%)	2,06 [1,34; 3,17] p=0,0010	1,38 [1,14; 1,68] p=0,0012	17,70% [7,40%; 28,00%] p=0,0008
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1549					
Exon 19 Deletion	135/253 (53,4%)	90/257 (35,0%)	2,12 [1,49; 3,03] p<0,0001	1,52 [1,24; 1,87] p<0,0001	18,30% [9,90%; 26,80%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	87/168 (51,8%)	78/171 (45,6%)	1,28 [0,84; 1,96] p=0,2564	1,14 [0,91; 1,41] p=0,2566	6,20% [-4,50%; 16,80%] p=0,2548
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2904					
Nein	158/292 (54,1%)	110/294 (37,4%)	1,97 [1,42; 2,74] p<0,0001	1,45 [1,21; 1,73] p<0,0001	16,70% [8,70%; 24,60%] p<0,0001
Ja	64/129 (49,6%)	58/134 (43,3%)	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3045	1,15 [0,88; 1,49] p=0,3043	6,30% [-5,70%; 18,40%] p=0,3026
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6039					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asiatisch	129/248 (52,0%)	93/250 (37,2%)	1,83 [1,28; 2,62] p=0,0009	1,40 [1,14; 1,71] p=0,0011	14,80% [6,20%; 23,50%] p=0,0008
Nicht asiatisch	91/171 (53,2%)	75/177 (42,4%)	1,55 [1,01; 2,36] p=0,0432	1,26 [1,01; 1,57] p=0,0442	10,80% [0,40%; 21,30%] p=0,0417

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	329/421 (78,1%)	210/428 (49,1%)	3,82 [2,82; 5,17] p<0,0001	1,60 [1,43; 1,78] p<0,0001	29,20% [23,10%; 35,30%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8115					
< 65	171/233 (73,4%)	107/237 (45,1%)	3,35 [2,27; 4,93] p<0,0001	1,63 [1,39; 1,91] p<0,0001	28,20% [19,70%; 36,70%] p<0,0001
≥ 65	158/188 (84,0%)	103/191 (53,9%)	4,50 [2,78; 7,29] p<0,0001	1,56 [1,35; 1,80] p<0,0001	30,10% [21,30%; 38,90%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,9639					
< 75	285/372 (76,6%)	181/376 (48,1%)	3,53 [2,58; 4,83] p<0,0001	1,59 [1,41; 1,79] p<0,0001	28,50% [21,80%; 35,10%] p<0,0001
≥ 75	44/49 (89,8%)	29/52 (55,8%)	6,98 [2,38; 20,44] p=0,0001	1,61 [1,24; 2,09] p=0,0003	34,00% [18,10%; 50,00%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2931					
Männlich	115/153 (75,2%)	94/178 (52,8%)	2,70 [1,69; 4,33] p<0,0001	1,42 [1,21; 1,68] p<0,0001	22,40% [12,30%; 32,40%] p<0,0001
Weiblich	214/268 (79,9%)	116/250 (46,4%)	4,58 [3,10; 6,75] p<0,0001	1,72 [1,49; 1,99] p<0,0001	33,50% [25,60%; 41,30%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6525					
< 80	287/369 (77,8%)	176/367 (48,0%)	3,80 [2,76; 5,23] p<0,0001	1,62 [1,44; 1,83] p<0,0001	29,80% [23,20%; 36,50%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 80	42/52 (80,8%)	34/61 (55,7%)	3,33 [1,42; 7,84] p=0,0049	1,45 [1,12; 1,88] p=0,0052	25,00% [8,60%; 41,50%] p=0,0028
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6538					
0	103/138 (74,6%)	66/149 (44,3%)	3,70 [2,24; 6,11] p<0,0001	1,69 [1,37; 2,07] p<0,0001	30,30% [19,60%; 41,10%] p<0,0001
1	226/283 (79,9%)	144/279 (51,6%)	3,72 [2,56; 5,40] p<0,0001	1,55 [1,36; 1,76] p<0,0001	28,20% [20,70%; 35,70%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0633					
Nein	193/249 (77,5%)	107/255 (42,0%)	4,77 [3,23; 7,03] p<0,0001	1,85 [1,57; 2,17] p<0,0001	35,50% [27,60%; 43,50%] p<0,0001
Ja	136/172 (79,1%)	103/173 (59,5%)	2,57 [1,59; 4,13] p<0,0001	1,33 [1,15; 1,53] p=0,0001	19,50% [10,00%; 29,00%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2480					
Exon 19 Deletion	200/253 (79,1%)	117/257 (45,5%)	4,51 [3,06; 6,67] p<0,0001	1,74 [1,50; 2,01] p<0,0001	33,50% [25,60%; 41,40%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	129/168 (76,8%)	93/171 (54,4%)	2,77 [1,74; 4,43] p<0,0001	1,41 [1,20; 1,66] p<0,0001	22,40% [12,60%; 32,20%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6630					
Nein	229/292 (78,4%)	141/294 (48,0%)	3,94 [2,75; 5,66] p<0,0001	1,64 [1,43; 1,87] p<0,0001	30,50% [23,10%; 37,90%] p<0,0001
Ja	100/129 (77,5%)	69/134 (51,5%)	3,25 [1,90; 5,54] p<0,0001	1,50 [1,25; 1,82] p<0,0001	26,00% [14,90%; 37,10%] p<0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4666					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asiatisch	187/248 (75,4%)	112/250 (44,8%)	3,78 [2,58; 5,53] p<0,0001	1,68 [1,44; 1,97] p<0,0001	30,60% [22,40%; 38,80%] p<0,0001
Nicht asiatisch	140/171 (81,9%)	98/177 (55,4%)	3,64 [2,23; 5,94] p<0,0001	1,48 [1,27; 1,72] p<0,0001	26,50% [17,20%; 35,80%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	172/421 (40,9%)	67/428 (15,7%)	3,75 [2,70; 5,20] p<0,0001	2,61 [2,04; 3,35] p<0,0001	25,20% [19,40%; 31,00%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1736					
< 65	73/233 (31,3%)	35/237 (14,8%)	2,63 [1,67; 4,14] p<0,0001	2,12 [1,48; 3,04] p<0,0001	16,60% [9,10%; 24,00%] p<0,0001
≥ 65	99/188 (52,7%)	32/191 (16,8%)	5,53 [3,44; 8,89] p<0,0001	3,14 [2,23; 4,43] p<0,0001	35,90% [27,00%; 44,80%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6792					
< 75	139/372 (37,4%)	52/376 (13,8%)	3,72 [2,59; 5,33] p<0,0001	2,70 [2,03; 3,59] p<0,0001	23,50% [17,50%; 29,60%] p<0,0001
≥ 75	33/49 (67,3%)	15/52 (28,8%)	5,09 [2,18; 11,86] p=0,0001	2,33 [1,46; 3,73] p=0,0004	38,50% [20,50%; 56,50%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3407					
Männlich	59/153 (38,6%)	31/178 (17,4%)	2,98 [1,79; 4,94] p<0,0001	2,21 [1,52; 3,23] p<0,0001	21,10% [11,60%; 30,70%] p<0,0001
Weiblich	113/268 (42,2%)	36/250 (14,4%)	4,33 [2,82; 6,65] p<0,0001	2,93 [2,10; 4,09] p<0,0001	27,80% [20,40%; 35,10%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8715					
< 80	151/369 (40,9%)	57/367 (15,5%)	3,77 [2,65; 5,35] p<0,0001	2,63 [2,02; 3,44] p<0,0001	25,40% [19,20%; 31,60%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 80	21/52 (40,4%)	10/61 (16,4%)	3,46 [1,44; 8,29] p=0,0046	2,46 [1,28; 4,75] p=0,0071	24,00% [7,70%; 40,20%] p=0,0038
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5319					
0	50/138 (36,2%)	18/149 (12,1%)	4,13 [2,26; 7,55] p<0,0001	3,00 [1,84; 4,88] p<0,0001	24,20% [14,60%; 33,70%] p<0,0001
1	122/283 (43,1%)	49/279 (17,6%)	3,56 [2,41; 5,24] p<0,0001	2,46 [1,84; 3,27] p<0,0001	25,50% [18,30%; 32,80%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,3750					
Nein	100/249 (40,2%)	35/255 (13,7%)	4,22 [2,72; 6,53] p<0,0001	2,93 [2,08; 4,12] p<0,0001	26,40% [19,00%; 33,80%] p<0,0001
Ja	72/172 (41,9%)	32/173 (18,5%)	3,17 [1,95; 5,17] p<0,0001	2,26 [1,58; 3,24] p<0,0001	23,40% [14,00%; 32,70%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,3065					
Exon 19 Deletion	105/253 (41,5%)	36/257 (14,0%)	4,36 [2,83; 6,71] p<0,0001	2,96 [2,12; 4,15] p<0,0001	27,50% [20,10%; 34,90%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	67/168 (39,9%)	31/171 (18,1%)	3,00 [1,82; 4,92] p<0,0001	2,20 [1,52; 3,18] p<0,0001	21,80% [12,40%; 31,10%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8750					
Nein	120/292 (41,1%)	47/294 (16,0%)	3,67 [2,48; 5,41] p<0,0001	2,57 [1,91; 3,46] p<0,0001	25,10% [18,10%; 32,10%] p<0,0001
Ja	52/129 (40,3%)	20/134 (14,9%)	3,85 [2,13; 6,95] p<0,0001	2,70 [1,71; 4,26] p<0,0001	25,40% [15,00%; 35,80%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9396					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asiatisch	89/248 (35,9%)	35/250 (14,0%)	3,44 [2,21; 5,35] p<0,0001	2,56 [1,81; 3,63] p<0,0001	21,90% [14,50%; 29,20%] p<0,0001
Nicht asiatisch	81/171 (47,4%)	32/177 (18,1%)	4,08 [2,51; 6,63] p<0,0001	2,62 [1,84; 3,72] p<0,0001	29,30% [19,90%; 38,70%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	72/421 (17,1%)	67/428 (15,7%)	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5645	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5639	1,50% [-3,50%; 6,40%] p=0,5634
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0555					
< 65	26/233 (11,2%)	35/237 (14,8%)	0,72 [0,42; 1,25] p=0,2449	0,76 [0,47; 1,21] p=0,2467	-3,60% [-9,70%; 2,50%] p=0,2432
≥ 65	46/188 (24,5%)	32/191 (16,8%)	1,61 [0,97; 2,67] p=0,0636	1,46 [0,97; 2,19] p=0,0660	7,70% [-0,40%; 15,80%] p=0,0624
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,9168					
< 75	57/372 (15,3%)	52/376 (13,8%)	1,13 [0,75; 1,69] p=0,5631	1,11 [0,78; 1,57] p=0,5631	1,50% [-3,60%; 6,50%] p=0,5629
≥ 75	15/49 (30,6%)	15/52 (28,8%)	1,09 [0,46; 2,56] p=0,8468	1,06 [0,58; 1,93] p=0,8461	1,80% [-16,10%; 19,60%] p=0,8461
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5632					
Männlich	26/153 (17,0%)	31/178 (17,4%)	0,97 [0,55; 1,72] p=0,9193	0,98 [0,61; 1,57] p=0,9192	-0,40% [-8,60%; 7,70%] p=0,9191
Weiblich	46/268 (17,2%)	36/250 (14,4%)	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3896	1,19 [0,80; 1,78] p=0,3903	2,80% [-3,50%; 9,00%] p=0,3876
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2202					
< 80	67/369 (18,2%)	57/367 (15,5%)	1,21 [0,82; 1,78] p=0,3416	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3421	2,60% [-2,80%; 8,00%] p=0,3409

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 80	5/52 (9,6%)	10/61 (16,4%)	0,54 [0,17; 1,70] p=0,2920	0,59 [0,21; 1,61] p=0,2994	-6,80% [-19,00%; 5,50%] p=0,2789
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5437					
0	15/138 (10,9%)	18/149 (12,1%)	0,89 [0,43; 1,84] p=0,7484	0,90 [0,47; 1,72] p=0,7482	-1,20% [-8,60%; 6,20%] p=0,7475
1	57/283 (20,1%)	49/279 (17,6%)	1,18 [0,78; 1,81] p=0,4350	1,15 [0,81; 1,62] p=0,4353	2,60% [-3,90%; 9,00%] p=0,4342
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6564					
Nein	40/249 (16,1%)	35/255 (13,7%)	1,20 [0,74; 1,97] p=0,4612	1,17 [0,77; 1,78] p=0,4614	2,30% [-3,90%; 8,60%] p=0,4609
Ja	32/172 (18,6%)	32/173 (18,5%)	1,01 [0,58; 1,73] p=0,9795	1,01 [0,65; 1,56] p=0,9795	0,10% [-8,10%; 8,30%] p=0,9795
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,8337					
Exon 19 Deletion	40/253 (15,8%)	36/257 (14,0%)	1,15 [0,71; 1,88] p=0,5680	1,13 [0,74; 1,71] p=0,5680	1,80% [-4,40%; 8,00%] p=0,5677
Exon 21 L858R Substitution	32/168 (19,0%)	31/171 (18,1%)	1,06 [0,61; 1,84] p=0,8281	1,05 [0,67; 1,64] p=0,8278	0,90% [-7,40%; 9,20%] p=0,8278
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7249					
Nein	49/292 (16,8%)	47/294 (16,0%)	1,06 [0,68; 1,64] p=0,7952	1,05 [0,73; 1,51] p=0,7950	0,80% [-5,20%; 6,80%] p=0,7950
Ja	23/129 (17,8%)	20/134 (14,9%)	1,24 [0,64; 2,38] p=0,5252	1,20 [0,69; 2,07] p=0,5251	2,90% [-6,00%; 11,80%] p=0,5246
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0767					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asiatisch	48/248 (19,4%)	35/250 (14,0%)	1,47 [0,92; 2,37] p=0,1092	1,38 [0,93; 2,06] p=0,1113	5,40% [-1,20%; 11,90%] p=0,1081
Nicht asiatisch	23/171 (13,5%)	32/177 (18,1%)	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2373	0,74 [0,45; 1,22] p=0,2395	-4,60% [-12,30%; 3,00%] p=0,2347

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**Hautausschlag**

Anhang 4-G Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	373/421 (88,6%)	212/428 (49,5%)	7,98 [5,58; 11,40] p<0,0001	1,79 [1,61; 1,98] p<0,0001	39,00% [33,40%; 44,60%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1071					
< 65	220/233 (94,4%)	123/237 (51,9%)	15,69 [8,48; 29,00] p<0,0001	1,82 [1,60; 2,06] p<0,0001	42,50% [35,50%; 49,50%] p<0,0001
≥ 65	153/188 (81,4%)	89/191 (46,6%)	5,01 [3,15; 7,97] p<0,0001	1,75 [1,48; 2,06] p<0,0001	34,80% [25,80%; 43,80%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8847					
< 75	336/372 (90,3%)	193/376 (51,3%)	8,85 [5,94; 13,19] p<0,0001	1,76 [1,59; 1,95] p<0,0001	39,00% [33,10%; 44,90%] p<0,0001
≥ 75	37/49 (75,5%)	19/52 (36,5%)	5,36 [2,26; 12,68] p<0,0001	2,07 [1,40; 3,06] p=0,0003	39,00% [21,20%; 56,80%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0051					
Männlich	145/153 (94,8%)	89/178 (50,0%)	18,13 [8,39; 39,15] p<0,0001	1,90 [1,63; 2,21] p<0,0001	44,80% [36,60%; 52,90%] p<0,0001
Weiblich	228/268 (85,1%)	123/250 (49,2%)	5,88 [3,88; 8,94] p<0,0001	1,73 [1,51; 1,98] p<0,0001	35,90% [28,40%; 43,40%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3374					
< 80	326/369 (88,3%)	182/367 (49,6%)	7,71 [5,28; 11,25] p<0,0001	1,78 [1,60; 1,99] p<0,0001	38,80% [32,70%; 44,80%] p<0,0001
≥ 80	47/52 (90,4%)	30/61 (49,2%)	9,71 [3,40; 27,75] p<0,0001	1,84 [1,40; 2,41] p<0,0001	41,20% [26,30%; 56,10%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6373					
0	130/138 (94,2%)	85/149 (57,0%)	12,23 [5,58; 26,80] p<0,0001	1,65 [1,43; 1,91] p<0,0001	37,20% [28,30%; 46,00%] p<0,0001
1	243/283 (85,9%)	127/279 (45,5%)	7,27 [4,83; 10,95] p<0,0001	1,89 [1,65; 2,16] p<0,0001	40,30% [33,20%; 47,50%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,3467					
Nein	221/249 (88,8%)	121/255 (47,5%)	8,74 [5,50; 13,90] p<0,0001	1,87 [1,63; 2,14] p<0,0001	41,30% [34,00%; 48,60%] p<0,0001
Ja	152/172 (88,4%)	91/173 (52,6%)	6,85 [3,94; 11,91] p<0,0001	1,68 [1,44; 1,96] p<0,0001	35,80% [26,90%; 44,60%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7432					
Exon 19 Deletion	226/253 (89,3%)	131/257 (51,0%)	8,05 [5,04; 12,86] p<0,0001	1,75 [1,54; 1,99] p<0,0001	38,40% [31,20%; 45,60%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	147/168 (87,5%)	81/171 (47,4%)	7,78 [4,50; 13,44] p<0,0001	1,85 [1,56; 2,19] p<0,0001	40,10% [31,10%; 49,10%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0052					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	253/292 (86,6%)	150/294 (51,0%)	6,23 [4,14; 9,36] p<0,0001	1,70 [1,50; 1,92] p<0,0001	35,60% [28,70%; 42,50%] p<0,0001
Ja	120/129 (93,0%)	62/134 (46,3%)	15,48 [7,26; 33,03] p<0,0001	2,01 [1,67; 2,43] p<0,0001	46,80% [37,20%; 56,30%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8240					
Asiatisch	224/248 (90,3%)	129/250 (51,6%)	8,76 [5,37; 14,27] p<0,0001	1,75 [1,54; 1,99] p<0,0001	38,70% [31,50%; 45,90%] p<0,0001
Nicht asiatisch	147/171 (86,0%)	83/177 (46,9%)	6,94 [4,11; 11,70] p<0,0001	1,83 [1,55; 2,17] p<0,0001	39,10% [30,10%; 48,10%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	15/421 (3,6%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,60% [1,80%; 5,30%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=1,0000					
< 75	13/372 (3,5%)	0/376 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [1,60%; 5,40%] p=0,0002
≥ 75	2/49 (4,1%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [-1,50%; 9,60%] p=0,1487
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9999					
< 80	14/369 (3,8%)	0/367 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [1,80%; 5,70%] p=0,0001
≥ 80	1/52 (1,9%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,70%] p=0,3126
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9998					
0	3/138 (2,2%)	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,30%; 4,60%] p=0,0799
1	12/283 (4,2%)	0/279 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20% [1,90%; 6,60%] p=0,0004
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9997					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	5/249 (2,0%)	0/255 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [0,30%; 3,80%] p=0,0239
Ja	10/172 (5,8%)	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [2,30%; 9,30%] p=0,0011
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9998					
Exon 19 Deletion	12/253 (4,7%)	0/257 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,70% [2,10%; 7,40%] p=0,0004
Exon 21 L858R Substitution	3/168 (1,8%)	0/171 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,20%; 3,80%] p=0,0805
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=1,0000					
Nein	11/292 (3,8%)	0/294 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [1,60%; 6,00%] p=0,0007
Ja	4/129 (3,1%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,10% [0,10%; 6,10%] p=0,0422
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9998					
Asiatisch	12/248 (4,8%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [2,20%; 7,50%] p=0,0004
Nicht asiatisch	3/171 (1,8%)	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,20%; 3,70%] p=0,0806
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.					
Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	119/421 (28,3%)	4/428 (0,9%)	42,85 [15,48; 118,61] p<0,0001	30,57 [11,35; 82,40] p<0,0001	27,40% [23,00%; 31,80%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6318					
< 65	76/233 (32,6%)	2/237 (0,8%)	56,88 [13,77; 234,96] p<0,0001	38,65 [9,61; 155,55] p<0,0001	31,80% [25,60%; 37,90%] p<0,0001
≥ 65	43/188 (22,9%)	2/191 (1,0%)	28,02 [6,68; 117,60] p<0,0001	21,84 [5,37; 88,88] p<0,0001	21,80% [15,70%; 28,00%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,3466					
< 75	108/372 (29,0%)	3/376 (0,8%)	50,86 [15,98; 161,92] p<0,0001	36,39 [11,66; 113,57] p<0,0001	28,20% [23,50%; 32,90%] p<0,0001
≥ 75	11/49 (22,4%)	1/52 (1,9%)	14,76 [1,83; 119,33] p=0,0015	11,67 [1,56; 87,09] p=0,0165	20,50% [8,30%; 32,80%] p=0,0010
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3114					
Männlich	53/153 (34,6%)	1/178 (0,6%)	93,81 [12,78; 688,68] p<0,0001	61,66 [8,63; 440,61] p<0,0001	34,10% [26,50%; 41,70%] p<0,0001
Weiblich	66/268 (24,6%)	3/250 (1,2%)	26,90 [8,33; 86,84] p<0,0001	20,52 [6,54; 64,43] p<0,0001	23,40% [18,10%; 28,80%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6312					
< 80	103/369 (27,9%)	3/367 (0,8%)	46,98 [14,75; 149,69] p<0,0001	34,15 [10,93; 106,64] p<0,0001	27,10% [22,40%; 31,80%] p<0,0001
≥ 80	16/52 (30,8%)	1/61 (1,6%)	26,67 [3,39; 209,67] p<0,0001	18,77 [2,58; 136,78] p=0,0038	29,10% [16,20%; 42,10%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6240					
0	41/138 (29,7%)	1/149 (0,7%)	62,56 [8,46; 462,32] p<0,0001	44,27 [6,17; 317,48] p=0,0002	29,00% [21,30%; 36,80%] p<0,0001
1	78/283 (27,6%)	3/279 (1,1%)	35,01 [10,89; 112,47] p<0,0001	25,63 [8,19; 80,25] p<0,0001	26,50% [21,10%; 31,80%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2331					
Nein	67/249 (26,9%)	1/255 (0,4%)	93,50 [12,86; 679,74] p<0,0001	68,61 [9,60; 490,44] p<0,0001	26,50% [21,00%; 32,10%] p<0,0001
Ja	52/172 (30,2%)	3/173 (1,7%)	24,56 [7,49; 80,47] p<0,0001	17,43 [5,55; 54,76] p<0,0001	28,50% [21,40%; 35,60%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6206					
Exon 19 Deletion	76/253 (30,0%)	3/257 (1,2%)	36,35 [11,29; 117,08] p<0,0001	25,73 [8,22; 80,51] p<0,0001	28,90% [23,10%; 34,70%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	43/168 (25,6%)	1/171 (0,6%)	58,48 [7,95; 430,40] p<0,0001	43,77 [6,10; 314,21] p=0,0002	25,00% [18,30%; 31,70%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6293					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	78/292 (26,7%)	3/294 (1,0%)	35,35 [11,01; 113,52] p<0,0001	26,18 [8,36; 81,99] p<0,0001	25,70% [20,50%; 30,90%] p<0,0001
Ja	41/129 (31,8%)	1/134 (0,7%)	61,97 [8,37; 458,75] p<0,0001	42,59 [5,95; 305,07] p=0,0002	31,00% [22,90%; 39,20%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4198					
Asiatisch	66/248 (26,6%)	3/250 (1,2%)	29,86 [9,24; 96,47] p<0,0001	22,18 [7,07; 69,59] p<0,0001	25,40% [19,70%; 31,10%] p<0,0001
Nicht asiatisch	52/171 (30,4%)	1/177 (0,6%)	76,91 [10,49; 563,94] p<0,0001	53,82 [7,53; 385,01] p<0,0001	29,80% [22,90%; 36,80%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Infusionsbedingte Reaktionen

Anhang 4-G Tabelle 4-162: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	274/421 (65,1%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	65,10% [60,60%; 69,70%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9998					
< 65	162/233 (69,5%)	0/237 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	69,50% [63,60%; 75,40%] p<0,0001
≥ 65	112/188 (59,6%)	0/191 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	59,60% [52,60%; 66,60%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,9997					
< 75	250/372 (67,2%)	0/376 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	67,20% [62,40%; 72,00%] p<0,0001
≥ 75	24/49 (49,0%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	49,00% [35,00%; 63,00%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9998					
Männlich	93/153 (60,8%)	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,80% [53,00%; 68,50%] p<0,0001
Weiblich	181/268 (67,5%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	67,50% [61,90%; 73,10%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9996					
< 80	228/369 (61,8%)	0/367 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	61,80% [56,80%; 66,70%] p<0,0001
≥ 80	46/52 (88,5%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	88,50% [79,80%; 97,10%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9998					
0	83/138 (60,1%)	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,10% [52,00%; 68,30%] p<0,0001
1	191/283 (67,5%)	0/279 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	67,50% [62,00%; 72,90%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9999					
Nein	158/249 (63,5%)	0/255 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	63,50% [57,50%; 69,40%] p<0,0001
Ja	116/172 (67,4%)	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	67,40% [60,40%; 74,40%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9998					
Exon 19 Deletion	174/253 (68,8%)	0/257 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	68,80% [63,10%; 74,50%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	100/168 (59,5%)	0/171 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	59,50% [52,10%; 66,90%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9999					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	194/292 (66,4%)	0/294 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,40% [61,00%; 71,90%] p<0,0001
Ja	80/129 (62,0%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	62,00% [53,60%; 70,40%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999					
Asiatisch	157/248 (63,3%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	63,30% [57,30%; 69,30%] p<0,0001
Nicht asiatisch	117/171 (68,4%)	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	68,40% [61,50%; 75,40%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	27/421 (6,4%)	0/428 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,40% [4,10%; 8,80%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=1,0000					
< 65	15/233 (6,4%)	0/237 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,40% [3,30%; 9,60%] p<0,0001
≥ 65	12/188 (6,4%)	0/191 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,40% [2,90%; 9,90%] p=0,0003
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,9999					
< 75	25/372 (6,7%)	0/376 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [4,20%; 9,30%] p<0,0001
≥ 75	2/49 (4,1%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [-1,50%; 9,60%] p=0,1487
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9998					
Männlich	7/153 (4,6%)	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,60% [1,30%; 7,90%] p=0,0068
Weiblich	20/268 (7,5%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [4,30%; 10,60%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9994					
< 80	17/369 (4,6%)	0/367 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,60% [2,50%; 6,70%] p<0,0001
≥ 80	10/52 (19,2%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,20% [8,50%; 29,90%] p=0,0004
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9999					
0	8/138 (5,8%)	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [1,90%; 9,70%] p=0,0036
1	19/283 (6,7%)	0/279 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [3,80%; 9,60%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9999					
Nein	15/249 (6,0%)	0/255 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,00% [3,10%; 9,00%] p<0,0001
Ja	12/172 (7,0%)	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,00% [3,20%; 10,80%] p=0,0003
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9998					
Exon 19 Deletion	20/253 (7,9%)	0/257 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,90% [4,60%; 11,20%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	7/168 (4,2%)	0/171 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20% [1,10%; 7,20%] p=0,0069
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9999					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	18/292 (6,2%)	0/294 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,20% [3,40%; 8,90%] p<0,0001
Ja	9/129 (7,0%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,00% [2,60%; 11,40%] p=0,0019
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9992					
Asiatisch	7/248 (2,8%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80% [0,80%; 4,90%] p=0,0073
Nicht asiatisch	20/171 (11,7%)	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,70% [6,90%; 16,50%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Interstitielle Lungenerkrankungen

Anhang 4-G Tabelle 4-164: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/421 (3,1%)	13/428 (3,0%)	1,03 [0,47; 2,25] p=0,9447	1,03 [0,48; 2,20] p=0,9447	0,10% [-2,20%; 2,40%] p=0,9445
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8653					
< 65	5/233 (2,1%)	5/237 (2,1%)	1,02 [0,29; 3,56] p=0,9783	1,02 [0,30; 3,47] p=0,9783	0,00% [-2,60%; 2,60%] p=0,9783
≥ 65	8/188 (4,3%)	8/191 (4,2%)	1,02 [0,37; 2,77] p=0,9742	1,02 [0,39; 2,65] p=0,9742	0,10% [-4,00%; 4,10%] p=0,9742
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7351					
< 75	10/372 (2,7%)	9/376 (2,4%)	1,13 [0,45; 2,81] p=0,7981	1,12 [0,46; 2,73] p=0,7981	0,30% [-2,00%; 2,60%] p=0,7980
≥ 75	3/49 (6,1%)	4/52 (7,7%)	0,78 [0,17; 3,69] p=0,7574	0,80 [0,19; 3,38] p=0,7569	-1,60% [-11,40%; 8,30%] p=0,7554
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6019					
Männlich	5/153 (3,3%)	7/178 (3,9%)	0,82 [0,26; 2,65] p=0,7474	0,83 [0,27; 2,56] p=0,7475	-0,70% [-4,70%; 3,30%] p=0,7454
Weiblich	8/268 (3,0%)	6/250 (2,4%)	1,25 [0,43; 3,66] p=0,6819	1,24 [0,44; 3,53] p=0,6822	0,60% [-2,20%; 3,40%] p=0,6804

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9872					
< 80	13/369 (3,5%)	11/367 (3,0%)	1,18 [0,52; 2,67] p=0,6882	1,18 [0,53; 2,59] p=0,6884	0,50% [-2,00%; 3,10%] p=0,6879
≥ 80	0/52 (0,0%)	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,30% [-7,70%; 1,20%] p=0,1504
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6963					
0	2/138 (1,4%)	3/149 (2,0%)	0,72 [0,12; 4,35] p=0,7156	0,72 [0,12; 4,24] p=0,7164	-0,60% [-3,60%; 2,40%] p=0,7134
1	11/283 (3,9%)	10/279 (3,6%)	1,09 [0,45; 2,60] p=0,8501	1,08 [0,47; 2,51] p=0,8500	0,30% [-2,80%; 3,40%] p=0,8499
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0559					
Nein	3/249 (1,2%)	8/255 (3,1%)	0,38 [0,10; 1,44] p=0,1381	0,38 [0,10; 1,43] p=0,1539	-1,90% [-4,50%; 0,60%] p=0,1348
Ja	10/172 (5,8%)	5/173 (2,9%)	2,07 [0,69; 6,20] p=0,1837	2,01 [0,70; 5,76] p=0,1931	2,90% [-1,40%; 7,20%] p=0,1823
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4017					
Exon 19 Deletion	7/253 (2,8%)	9/257 (3,5%)	0,78 [0,29; 2,14] p=0,6343	0,79 [0,30; 2,09] p=0,6348	-0,70% [-3,80%; 2,30%] p=0,6336
Exon 21 L858R Substitution	6/168 (3,6%)	4/171 (2,3%)	1,55 [0,43; 5,58] p=0,5032	1,53 [0,44; 5,31] p=0,5060	1,20% [-2,40%; 4,80%] p=0,5031
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3776					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	7/292 (2,4%)	9/294 (3,1%)	0,78 [0,29; 2,12] p=0,6222	0,78 [0,30; 2,08] p=0,6229	-0,70% [-3,30%; 2,00%] p=0,6217
Ja	6/129 (4,7%)	4/134 (3,0%)	1,58 [0,44; 5,75] p=0,4809	1,56 [0,45; 5,39] p=0,4839	1,70% [-3,00%; 6,30%] p=0,4814
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1434					
Asiatisch	10/248 (4,0%)	7/250 (2,8%)	1,46 [0,55; 3,90] p=0,4494	1,44 [0,56; 3,72] p=0,4517	1,20% [-2,00%; 4,40%] p=0,4490
Nicht asiatisch	2/171 (1,2%)	6/177 (3,4%)	0,34 [0,07; 1,70] p=0,1677	0,34 [0,07; 1,69] p=0,1886	-2,20% [-5,30%; 0,90%] p=0,1624
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/421 (3,1%)	13/428 (3,0%)	1,03 [0,47; 2,25] p=0,9447	1,03 [0,48; 2,20] p=0,9447	0,10% [-2,20%; 2,40%] p=0,9445
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8653					
< 65	5/233 (2,1%)	5/237 (2,1%)	1,02 [0,29; 3,56] p=0,9783	1,02 [0,30; 3,47] p=0,9783	0,00% [-2,60%; 2,60%] p=0,9783
≥ 65	8/188 (4,3%)	8/191 (4,2%)	1,02 [0,37; 2,77] p=0,9742	1,02 [0,39; 2,65] p=0,9742	0,10% [-4,00%; 4,10%] p=0,9742
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7351					
< 75	10/372 (2,7%)	9/376 (2,4%)	1,13 [0,45; 2,81] p=0,7981	1,12 [0,46; 2,73] p=0,7981	0,30% [-2,00%; 2,60%] p=0,7980
≥ 75	3/49 (6,1%)	4/52 (7,7%)	0,78 [0,17; 3,69] p=0,7574	0,80 [0,19; 3,38] p=0,7569	-1,60% [-11,40%; 8,30%] p=0,7554
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6019					
Männlich	5/153 (3,3%)	7/178 (3,9%)	0,82 [0,26; 2,65] p=0,7474	0,83 [0,27; 2,56] p=0,7475	-0,70% [-4,70%; 3,30%] p=0,7454
Weiblich	8/268 (3,0%)	6/250 (2,4%)	1,25 [0,43; 3,66] p=0,6819	1,24 [0,44; 3,53] p=0,6822	0,60% [-2,20%; 3,40%] p=0,6804

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9872					
< 80	13/369 (3,5%)	11/367 (3,0%)	1,18 [0,52; 2,67] p=0,6882	1,18 [0,53; 2,59] p=0,6884	0,50% [-2,00%; 3,10%] p=0,6879
≥ 80	0/52 (0,0%)	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,30% [-7,70%; 1,20%] p=0,1504
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6963					
0	2/138 (1,4%)	3/149 (2,0%)	0,72 [0,12; 4,35] p=0,7156	0,72 [0,12; 4,24] p=0,7164	-0,60% [-3,60%; 2,40%] p=0,7134
1	11/283 (3,9%)	10/279 (3,6%)	1,09 [0,45; 2,60] p=0,8501	1,08 [0,47; 2,51] p=0,8500	0,30% [-2,80%; 3,40%] p=0,8499
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0559					
Nein	3/249 (1,2%)	8/255 (3,1%)	0,38 [0,10; 1,44] p=0,1381	0,38 [0,10; 1,43] p=0,1539	-1,90% [-4,50%; 0,60%] p=0,1348
Ja	10/172 (5,8%)	5/173 (2,9%)	2,07 [0,69; 6,20] p=0,1837	2,01 [0,70; 5,76] p=0,1931	2,90% [-1,40%; 7,20%] p=0,1823
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4017					
Exon 19 Deletion	7/253 (2,8%)	9/257 (3,5%)	0,78 [0,29; 2,14] p=0,6343	0,79 [0,30; 2,09] p=0,6348	-0,70% [-3,80%; 2,30%] p=0,6336
Exon 21 L858R Substitution	6/168 (3,6%)	4/171 (2,3%)	1,55 [0,43; 5,58] p=0,5032	1,53 [0,44; 5,31] p=0,5060	1,20% [-2,40%; 4,80%] p=0,5031
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3776					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	7/292 (2,4%)	9/294 (3,1%)	0,78 [0,29; 2,12] p=0,6222	0,78 [0,30; 2,08] p=0,6229	-0,70% [-3,30%; 2,00%] p=0,6217
Ja	6/129 (4,7%)	4/134 (3,0%)	1,58 [0,44; 5,75] p=0,4809	1,56 [0,45; 5,39] p=0,4839	1,70% [-3,00%; 6,30%] p=0,4814
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1434					
Asiatisch	10/248 (4,0%)	7/250 (2,8%)	1,46 [0,55; 3,90] p=0,4494	1,44 [0,56; 3,72] p=0,4517	1,20% [-2,00%; 4,40%] p=0,4490
Nicht asiatisch	2/171 (1,2%)	6/177 (3,4%)	0,34 [0,07; 1,70] p=0,1677	0,34 [0,07; 1,69] p=0,1886	-2,20% [-5,30%; 0,90%] p=0,1624
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3)*, für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/421 (1,4%)	6/428 (1,4%)	1,04 [0,33; 3,27] p=0,9490	1,04 [0,33; 3,23] p=0,9492	0,10% [-1,50%; 1,60%] p=0,9489
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9911					
< 80	6/369 (1,6%)	4/367 (1,1%)	1,50 [0,42; 5,36] p=0,5302	1,49 [0,42; 5,24] p=0,5327	0,50% [-1,10%; 2,20%] p=0,5296
≥ 80	0/52 (0,0%)	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,30% [-7,70%; 1,20%] p=0,1504
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9912					
0	1/138 (0,7%)	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3155
1	5/283 (1,8%)	6/279 (2,2%)	0,82 [0,25; 2,71] p=0,7429	0,82 [0,25; 2,66] p=0,7431	-0,40% [-2,70%; 1,90%] p=0,7428
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Venöse thromboembolische Ereignisse

Anhang 4-G Tabelle 4-167: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	163/421 (38,7%)	45/428 (10,5%)	5,66 [3,89; 8,23] p<0,0001	3,70 [2,74; 4,99] p<0,0001	28,30% [22,80%; 33,70%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7116					
< 65	83/233 (35,6%)	22/237 (9,3%)	5,41 [3,23; 9,04] p<0,0001	3,84 [2,49; 5,92] p<0,0001	26,30% [19,20%; 33,50%] p<0,0001
≥ 65	80/188 (42,6%)	23/191 (12,0%)	5,41 [3,21; 9,13] p<0,0001	3,53 [2,33; 5,37] p<0,0001	30,50% [22,10%; 39,00%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7607					
< 75	145/372 (39,0%)	39/376 (10,4%)	5,52 [3,73; 8,16] p<0,0001	3,76 [2,72; 5,19] p<0,0001	28,60% [22,80%; 34,40%] p<0,0001
≥ 75	18/49 (36,7%)	6/52 (11,5%)	4,45 [1,59; 12,47] p=0,0031	3,18 [1,38; 7,36] p=0,0067	25,20% [9,10%; 41,20%] p=0,0021
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4648					
Männlich	67/153 (43,8%)	24/178 (13,5%)	5,00 [2,93; 8,54] p<0,0001	3,25 [2,15; 4,91] p<0,0001	30,30% [21,00%; 39,60%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Weiblich	96/268 (35,8%)	21/250 (8,4%)	6,09 [3,65; 10,15] p<0,0001	4,26 [2,75; 6,62] p<0,0001	27,40% [20,70%; 34,10%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7105					
< 80	134/369 (36,3%)	36/367 (9,8%)	5,24 [3,50; 7,85] p<0,0001	3,70 [2,64; 5,19] p<0,0001	26,50% [20,70%; 32,30%] p<0,0001
≥ 80	29/52 (55,8%)	9/61 (14,8%)	7,29 [2,98; 17,82] p<0,0001	3,78 [1,97; 7,24] p<0,0001	41,00% [24,80%; 57,20%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7030					
0	60/138 (43,5%)	17/149 (11,4%)	5,97 [3,25; 10,96] p<0,0001	3,81 [2,34; 6,20] p<0,0001	32,10% [22,30%; 41,80%] p<0,0001
1	103/283 (36,4%)	28/279 (10,0%)	5,13 [3,24; 8,12] p<0,0001	3,63 [2,47; 5,32] p<0,0001	26,40% [19,70%; 33,00%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9891					
Nein	96/249 (38,6%)	27/255 (10,6%)	5,30 [3,30; 8,51] p<0,0001	3,64 [2,47; 5,38] p<0,0001	28,00% [20,80%; 35,10%] p<0,0001
Ja	67/172 (39,0%)	18/173 (10,4%)	5,50 [3,09; 9,78] p<0,0001	3,74 [2,33; 6,02] p<0,0001	28,50% [20,00%; 37,10%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9480					
Exon 19 Deletion	91/253 (36,0%)	24/257 (9,3%)	5,45 [3,33; 8,92] p<0,0001	3,85 [2,54; 5,83] p<0,0001	26,60% [19,70%; 33,50%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Exon 21 L858R Substitution	72/168 (42,9%)	21/171 (12,3%)	5,36 [3,09; 9,28] p<0,0001	3,49 [2,25; 5,40] p<0,0001	30,60% [21,60%; 39,50%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3628					
Nein	106/292 (36,3%)	31/294 (10,5%)	4,83 [3,11; 7,52] p<0,0001	3,44 [2,39; 4,96] p<0,0001	25,80% [19,20%; 32,30%] p<0,0001
Ja	57/129 (44,2%)	14/134 (10,4%)	6,79 [3,53; 13,04] p<0,0001	4,23 [2,48; 7,20] p<0,0001	33,70% [23,70%; 43,80%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3574					
Asiatisch	81/248 (32,7%)	17/250 (6,8%)	6,65 [3,80; 11,63] p<0,0001	4,80 [2,94; 7,86] p<0,0001	25,90% [19,20%; 32,50%] p<0,0001
Nicht asiatisch	81/171 (47,4%)	28/177 (15,8%)	4,79 [2,90; 7,92] p<0,0001	2,99 [2,06; 4,36] p<0,0001	31,50% [22,30%; 40,80%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	47/421 (11,2%)	16/428 (3,7%)	3,28 [1,82; 5,90] p<0,0001	3,00 [1,73; 5,20] p<0,0001	7,40% [3,90%; 10,90%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,2641					
< 65	24/233 (10,3%)	10/237 (4,2%)	2,61 [1,22; 5,58] p=0,0110	2,44 [1,19; 4,99] p=0,0145	6,10% [1,40%; 10,70%] p=0,0107
≥ 65	23/188 (12,2%)	6/191 (3,1%)	4,30 [1,71; 10,81] p=0,0009	3,90 [1,62; 9,35] p=0,0023	9,10% [3,80%; 14,40%] p=0,0008
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8874					
< 75	41/372 (11,0%)	14/376 (3,7%)	3,20 [1,72; 5,98] p=0,0001	2,96 [1,64; 5,34] p=0,0003	7,30% [3,60%; 11,00%] p=0,0001
≥ 75	6/49 (12,2%)	2/52 (3,8%)	3,49 [0,67; 18,19] p=0,1201	3,18 [0,67; 15,03] p=0,1436	8,40% [-2,20%; 19,00%] p=0,1191
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1852					
Männlich	21/153 (13,7%)	11/178 (6,2%)	2,42 [1,13; 5,19] p=0,0207	2,22 [1,11; 4,46] p=0,0248	7,50% [1,00%; 14,00%] p=0,0229
Weiblich	26/268 (9,7%)	5/250 (2,0%)	5,26 [1,99; 13,94] p=0,0002	4,85 [1,89; 12,44] p=0,0010	7,70% [3,80%; 11,60%] p=0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3499					
< 80	37/369 (10,0%)	10/367 (2,7%)	3,98 [1,95; 8,13] p<0,0001	3,68 [1,86; 7,29] p=0,0002	7,30% [3,80%; 10,80%] p<0,0001
≥ 80	10/52 (19,2%)	6/61 (9,8%)	2,18 [0,73; 6,48] p=0,1552	1,96 [0,76; 5,02] p=0,1631	9,40% [-3,70%; 22,50%] p=0,1586
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0449					
0	10/138 (7,2%)	8/149 (5,4%)	1,38 [0,53; 3,60] p=0,5130	1,35 [0,55; 3,32] p=0,5140	1,90% [-3,80%; 7,50%] p=0,5142
1	37/283 (13,1%)	8/279 (2,9%)	5,09 [2,33; 11,15] p<0,0001	4,56 [2,16; 9,62] p<0,0001	10,20% [5,80%; 14,60%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8958					
Nein	24/249 (9,6%)	8/255 (3,1%)	3,29 [1,45; 7,48] p=0,0028	3,07 [1,41; 6,71] p=0,0048	6,50% [2,30%; 10,70%] p=0,0027
Ja	23/172 (13,4%)	8/173 (4,6%)	3,18 [1,38; 7,33] p=0,0046	2,89 [1,33; 6,29] p=0,0073	8,70% [2,80%; 14,70%] p=0,0041
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1446					
Exon 19 Deletion	23/253 (9,1%)	11/257 (4,3%)	2,24 [1,07; 4,69] p=0,0296	2,12 [1,06; 4,26] p=0,0342	4,80% [0,50%; 9,10%] p=0,0291
Exon 21 L858R Substitution	24/168 (14,3%)	5/171 (2,9%)	5,53 [2,06; 14,88] p=0,0002	4,89 [1,91; 12,50] p=0,0009	11,40% [5,50%; 17,20%] p=0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8246					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	34/292 (11,6%)	11/294 (3,7%)	3,39 [1,68; 6,83] p=0,0003	3,11 [1,61; 6,02] p=0,0008	7,90% [3,60%; 12,20%] p=0,0003
Ja	13/129 (10,1%)	5/134 (3,7%)	2,89 [1,00; 8,36] p=0,0420	2,70 [0,99; 7,36] p=0,0521	6,30% [0,20%; 12,50%] p=0,0416
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1269					
Asiatisch	23/248 (9,3%)	4/250 (1,6%)	6,29 [2,14; 18,46] p=0,0002	5,80 [2,03; 16,52] p=0,0010	7,70% [3,70%; 11,60%] p=0,0001
Nicht asiatisch	24/171 (14,0%)	12/177 (6,8%)	2,25 [1,08; 4,65] p=0,0265	2,07 [1,07; 4,01] p=0,0308	7,30% [0,90%; 13,60%] p=0,0260
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3)*, für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	51/421 (12,1%)	17/428 (4,0%)	3,38 [1,91; 5,99] p<0,0001	3,06 [1,80; 5,21] p<0,0001	8,20% [4,50%; 11,80%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1438					
< 65	25/233 (10,7%)	11/237 (4,6%)	2,47 [1,19; 5,14] p=0,0132	2,31 [1,17; 4,59] p=0,0166	6,10% [1,30%; 10,90%] p=0,0128
≥ 65	26/188 (13,8%)	6/191 (3,1%)	4,95 [1,99; 12,32] p=0,0002	4,40 [1,85; 10,45] p=0,0008	10,70% [5,20%; 16,20%] p=0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,9136					
< 75	45/372 (12,1%)	15/376 (4,0%)	3,31 [1,81; 6,05] p<0,0001	3,03 [1,72; 5,34] p=0,0001	8,10% [4,20%; 12,00%] p<0,0001
≥ 75	6/49 (12,2%)	2/52 (3,8%)	3,49 [0,67; 18,19] p=0,1201	3,18 [0,67; 15,03] p=0,1436	8,40% [-2,20%; 19,00%] p=0,1191
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥ 3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1801					
Männlich	21/153 (13,7%)	11/178 (6,2%)	2,42 [1,13; 5,19] p=0,0207	2,22 [1,11; 4,46] p=0,0248	7,50% [1,00%; 14,00%] p=0,0229
Weiblich	30/268 (11,2%)	6/250 (2,4%)	5,13 [2,10; 12,54] p<0,0001	4,66 [1,98; 11,02] p=0,0004	8,80% [4,60%; 13,00%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7539					
< 80	40/369 (10,8%)	12/367 (3,3%)	3,60 [1,85; 6,97] p<0,0001	3,31 [1,77; 6,22] p=0,0002	7,60% [3,90%; 11,20%] p<0,0001
≥ 80	11/52 (21,2%)	5/61 (8,2%)	3,00 [0,97; 9,31] p=0,0500	2,58 [0,96; 6,95] p=0,0606	13,00% [-0,10%; 26,00%] p=0,0519
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0881					
0	14/138 (10,1%)	9/149 (6,0%)	1,76 [0,73; 4,20] p=0,2015	1,68 [0,75; 3,76] p=0,2066	4,10% [-2,20%; 10,40%] p=0,2034
1	37/283 (13,1%)	8/279 (2,9%)	5,09 [2,33; 11,15] p<0,0001	4,56 [2,16; 9,62] p<0,0001	10,20% [5,80%; 14,60%] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8006					
Nein	28/249 (11,2%)	9/255 (3,5%)	3,46 [1,60; 7,50] p=0,0009	3,19 [1,53; 6,61] p=0,0019	7,70% [3,20%; 12,20%] p=0,0008
Ja	23/172 (13,4%)	8/173 (4,6%)	3,18 [1,38; 7,33] p=0,0046	2,89 [1,33; 6,29] p=0,0073	8,70% [2,80%; 14,70%] p=0,0041
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1809					
Exon 19 Deletion	27/253 (10,7%)	12/257 (4,7%)	2,44 [1,21; 4,93] p=0,0108	2,29 [1,18; 4,41] p=0,0137	6,00% [1,40%; 10,60%] p=0,0105
Exon 21 L858R Substitution	24/168 (14,3%)	5/171 (2,9%)	5,53 [2,06; 14,88] p=0,0002	4,89 [1,91; 12,50] p=0,0009	11,40% [5,50%; 17,20%] p=0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3079					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	30/292 (10,3%)	12/294 (4,1%)	2,69 [1,35; 5,37] p=0,0037	2,52 [1,31; 4,82] p=0,0053	6,20% [2,00%; 10,30%] p=0,0035
Ja	21/129 (16,3%)	5/134 (3,7%)	5,02 [1,83; 13,75] p=0,0007	4,36 [1,70; 11,22] p=0,0022	12,50% [5,40%; 19,70%] p=0,0006
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2531					
Asiatisch	24/248 (9,7%)	5/250 (2,0%)	5,25 [1,97; 13,99] p=0,0003	4,84 [1,88; 12,48] p=0,0011	7,70% [3,60%; 11,70%] p=0,0002
Nicht asiatisch	26/171 (15,2%)	12/177 (6,8%)	2,47 [1,20; 5,06] p=0,0119	2,24 [1,17; 4,30] p=0,0150	8,40% [1,90%; 15,00%] p=0,0115
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT**Signifikante SOC**

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Unerwünschte Ereignisse* nach SOC und PT in einem Studienarm für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt für signifikante SOC und PT

Anhang 4-G Tabelle 4-170: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	385/421 (91,4%)	278/428 (65,0%)	5,82 [3,91; 8,66] p<0,0001	1,41 [1,30; 1,52] p<0,0001	26,50% [21,20%; 31,70%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7086					
< 75	346/372 (93,0%)	246/376 (65,4%)	7,03 [4,48; 11,05] p<0,0001	1,42 [1,31; 1,54] p<0,0001	27,60% [22,10%; 33,00%] p<0,0001
≥ 75	39/49 (79,6%)	32/52 (61,5%)	2,44 [1,00; 5,95] p=0,0483	1,29 [1,00; 1,67] p=0,0502	18,10% [0,70%; 35,40%] p=0,0418
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8391					
< 80	335/369 (90,8%)	238/367 (64,9%)	5,34 [3,53; 8,07] p<0,0001	1,40 [1,29; 1,52] p<0,0001	25,90% [20,20%; 31,60%] p<0,0001
≥ 80	50/52 (96,2%)	40/61 (65,6%)	13,13 [2,90; 59,34] p<0,0001	1,47 [1,21; 1,77] p<0,0001	30,60% [17,60%; 43,60%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7167					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	262/292 (89,7%)	191/294 (65,0%)	4,71 [3,01; 7,37] p<0,0001	1,38 [1,26; 1,51] p<0,0001	24,80% [18,30%; 31,20%] p<0,0001
Ja	123/129 (95,3%)	87/134 (64,9%)	11,07 [4,53; 27,05] p<0,0001	1,47 [1,29; 1,67] p<0,0001	30,40% [21,60%; 39,30%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3653					
1	254/283 (89,8%)	168/279 (60,2%)	5,79 [3,68; 9,10] p<0,0001	1,49 [1,34; 1,65] p<0,0001	29,50% [22,80%; 36,30%] p<0,0001
0	131/138 (94,9%)	110/149 (73,8%)	6,63 [2,85; 15,42] p<0,0001	1,29 [1,16; 1,43] p<0,0001	21,10% [13,20%; 29,10%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8759					
Weiblich	241/268 (89,9%)	161/250 (64,4%)	4,93 [3,07; 7,93] p<0,0001	1,40 [1,26; 1,54] p<0,0001	25,50% [18,60%; 32,50%] p<0,0001
Männlich	144/153 (94,1%)	117/178 (65,7%)	8,34 [3,98; 17,50] p<0,0001	1,43 [1,28; 1,60] p<0,0001	28,40% [20,50%; 36,30%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9918					
Exon 19 Deletion	233/253 (92,1%)	168/257 (65,4%)	6,17 [3,65; 10,42] p<0,0001	1,41 [1,28; 1,55] p<0,0001	26,70% [20,00%; 33,40%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Exon 21 L858R Substitution	152/168 (90,5%)	110/171 (64,3%)	5,27 [2,88; 9,63] p<0,0001	1,41 [1,25; 1,59] p<0,0001	26,10% [17,70%; 34,60%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9375					
Nein	228/249 (91,6%)	165/255 (64,7%)	5,92 [3,54; 9,92] p<0,0001	1,42 [1,28; 1,56] p<0,0001	26,90% [20,10%; 33,70%] p<0,0001
Ja	157/172 (91,3%)	113/173 (65,3%)	5,56 [3,00; 10,28] p<0,0001	1,40 [1,24; 1,57] p<0,0001	26,00% [17,70%; 34,20%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9053					
Asiatisch	228/248 (91,9%)	165/250 (66,0%)	5,87 [3,47; 9,94] p<0,0001	1,39 [1,26; 1,53] p<0,0001	25,90% [19,20%; 32,70%] p<0,0001
Nicht asiatisch	155/171 (90,6%)	113/177 (63,8%)	5,49 [3,01; 9,99] p<0,0001	1,42 [1,26; 1,60] p<0,0001	26,80% [18,50%; 35,10%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4014					
< 65	223/233 (95,7%)	152/237 (64,1%)	12,47 [6,27; 24,79] p<0,0001	1,49 [1,35; 1,65] p<0,0001	31,60% [24,90%; 38,20%] p<0,0001
≥ 65	162/188 (86,2%)	126/191 (66,0%)	3,21 [1,93; 5,36] p<0,0001	1,31 [1,16; 1,47] p<0,0001	20,20% [11,90%; 28,50%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	366/421 (86,9%)	291/428 (68,0%)	3,13 [2,21; 4,44] p<0,0001	1,28 [1,19; 1,38] p<0,0001	18,90% [13,40%; 24,40%] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6133					
< 75	326/372 (87,6%)	254/376 (67,6%)	3,40 [2,34; 4,96] p<0,0001	1,30 [1,20; 1,41] p<0,0001	20,10% [14,30%; 25,90%] p<0,0001
≥ 75	40/49 (81,6%)	37/52 (71,2%)	1,80 [0,70; 4,61] p=0,2185	1,15 [0,92; 1,43] p=0,2171	10,50% [-5,90%; 26,90%] p=0,2106
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9070					
< 80	318/369 (86,2%)	248/367 (67,6%)	2,99 [2,07; 4,32] p<0,0001	1,27 [1,18; 1,38] p<0,0001	18,60% [12,70%; 24,50%] p<0,0001
≥ 80	48/52 (92,3%)	43/61 (70,5%)	5,02 [1,58; 16,01] p=0,0037	1,31 [1,09; 1,57] p=0,0034	21,80% [8,30%; 35,40%] p=0,0016
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8960					
Nein	256/292 (87,7%)	203/294 (69,0%)	3,19 [2,08; 4,89] p<0,0001	1,27 [1,16; 1,39] p<0,0001	18,60% [12,10%; 25,10%] p<0,0001
Ja	110/129 (85,3%)	88/134 (65,7%)	3,03 [1,66; 5,53] p=0,0002	1,30 [1,13; 1,50] p=0,0003	19,60% [9,50%; 29,70%] p=0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6880					
1	241/283 (85,2%)	190/279 (68,1%)	2,69 [1,78; 4,06] p<0,0001	1,25 [1,14; 1,37] p<0,0001	17,10% [10,20%; 23,90%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	125/138 (90,6%)	101/149 (67,8%)	4,57 [2,35; 8,90] p<0,0001	1,34 [1,18; 1,51] p<0,0001	22,80% [13,80%; 31,70%] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4796					
Weiblich	233/268 (86,9%)	178/250 (71,2%)	2,69 [1,72; 4,22] p<0,0001	1,22 [1,11; 1,34] p<0,0001	15,70% [8,80%; 22,70%] p<0,0001
Männlich	133/153 (86,9%)	113/178 (63,5%)	3,83 [2,18; 6,70] p<0,0001	1,37 [1,21; 1,55] p<0,0001	23,40% [14,60%; 32,30%] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,5822					
Exon 19 Deletion	223/253 (88,1%)	171/257 (66,5%)	3,74 [2,36; 5,93] p<0,0001	1,32 [1,20; 1,46] p<0,0001	21,60% [14,60%; 28,60%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	143/168 (85,1%)	120/171 (70,2%)	2,43 [1,42; 4,16] p=0,0010	1,21 [1,08; 1,36] p=0,0011	14,90% [6,20%; 23,70%] p=0,0008
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7892					
Nein	216/249 (86,7%)	170/255 (66,7%)	3,27 [2,09; 5,13] p<0,0001	1,30 [1,18; 1,44] p<0,0001	20,10% [12,90%; 27,20%] p<0,0001
Ja	150/172 (87,2%)	121/173 (69,9%)	2,93 [1,69; 5,09] p<0,0001	1,25 [1,11; 1,40] p=0,0001	17,30% [8,80%; 25,70%] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8618					
Asiatisch	220/248 (88,7%)	171/250 (68,4%)	3,63 [2,26; 5,84] p<0,0001	1,30 [1,18; 1,43] p<0,0001	20,30% [13,30%; 27,30%] p<0,0001
Nicht asiatisch	145/171 (84,8%)	119/177 (67,2%)	2,72 [1,61; 4,58] p=0,0001	1,26 [1,12; 1,42] p=0,0002	17,60% [8,80%; 26,30%] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1685					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	212/233 (91,0%)	153/237 (64,6%)	5,54 [3,29; 9,34] p<0,0001	1,41 [1,27; 1,56] p<0,0001	26,40% [19,30%; 33,50%] p<0,0001
≥ 65	154/188 (81,9%)	138/191 (72,3%)	1,74 [1,07; 2,83] p=0,0255	1,13 [1,01; 1,27] p=0,0261	9,70% [1,30%; 18,10%] p=0,0242

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	331/421 (78,6%)	309/428 (72,2%)	1,42 [1,04; 1,95] p=0,0290	1,09 [1,01; 1,18] p=0,0293	6,40% [0,70%; 12,20%] p=0,0283
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8073					
< 75	292/372 (78,5%)	269/376 (71,5%)	1,45 [1,04; 2,03] p=0,0282	1,10 [1,01; 1,19] p=0,0286	7,00% [0,80%; 13,10%] p=0,0275
≥ 75	39/49 (79,6%)	40/52 (76,9%)	1,17 [0,45; 3,02] p=0,7466	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7451	2,70% [-13,40%; 18,70%] p=0,7449
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9025					
< 80	292/369 (79,1%)	268/367 (73,0%)	1,40 [1,00; 1,97] p=0,0522	1,08 [1,00; 1,18] p=0,0528	6,10% [0,00%; 12,30%] p=0,0515
≥ 80	39/52 (75,0%)	41/61 (67,2%)	1,46 [0,64; 3,34] p=0,3664	1,12 [0,88; 1,41] p=0,3611	7,80% [-8,90%; 24,40%] p=0,3594
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8913					
Nein	232/292 (79,5%)	213/294 (72,4%)	1,47 [1,00; 2,15] p=0,0476	1,10 [1,00; 1,20] p=0,0481	7,00% [0,10%; 13,90%] p=0,0466
Ja	99/129 (76,7%)	96/134 (71,6%)	1,31 [0,75; 2,27] p=0,3457	1,07 [0,93; 1,24] p=0,3448	5,10% [-5,50%; 15,70%] p=0,3434
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8614					
1	219/283 (77,4%)	196/279 (70,3%)	1,45 [0,99; 2,12] p=0,0546	1,10 [1,00; 1,22] p=0,0555	7,10% [-0,10%; 14,40%] p=0,0537

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	112/138 (81,2%)	113/149 (75,8%)	1,37 [0,78; 2,42] p=0,2747	1,07 [0,95; 1,21] p=0,2726	5,30% [-4,20%; 14,80%] p=0,2712
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9534					
Weiblich	215/268 (80,2%)	184/250 (73,6%)	1,46 [0,96; 2,20] p=0,0736	1,09 [0,99; 1,20] p=0,0757	6,60% [-0,60%; 13,90%] p=0,0734
Männlich	116/153 (75,8%)	125/178 (70,2%)	1,33 [0,81; 2,17] p=0,2550	1,08 [0,95; 1,23] p=0,2516	5,60% [-4,00%; 15,10%] p=0,2510
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9715					
Exon 19 Deletion	202/253 (79,8%)	188/257 (73,2%)	1,45 [0,96; 2,20] p=0,0752	1,09 [0,99; 1,20] p=0,0756	6,70% [-0,60%; 14,00%] p=0,0738
Exon 21 L858R Substitution	129/168 (76,8%)	121/171 (70,8%)	1,37 [0,84; 2,22] p=0,2081	1,08 [0,95; 1,23] p=0,2082	6,00% [-3,30%; 15,40%] p=0,2061
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9400					
Nein	202/249 (81,1%)	189/255 (74,1%)	1,50 [0,98; 2,29] p=0,0596	1,09 [1,00; 1,20] p=0,0598	7,00% [-0,20%; 14,30%] p=0,0581
Ja	129/172 (75,0%)	120/173 (69,4%)	1,32 [0,83; 2,13] p=0,2435	1,08 [0,95; 1,23] p=0,2437	5,60% [-3,80%; 15,10%] p=0,2418
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7209					
Asiatisch	193/248 (77,8%)	183/250 (73,2%)	1,28 [0,85; 1,94] p=0,2309	1,06 [0,96; 1,18] p=0,2310	4,60% [-2,90%; 12,20%] p=0,2296
Nicht asiatisch	136/171 (79,5%)	125/177 (70,6%)	1,62 [0,99; 2,65] p=0,0553	1,13 [1,00; 1,27] p=0,0556	8,90% [-0,10%; 17,90%] p=0,0532
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,5184					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	184/233 (79,0%)	164/237 (69,2%)	1,67 [1,10; 2,54] p=0,0158	1,14 [1,02; 1,27] p=0,0162	9,80% [1,90%; 17,60%] p=0,0149
≥ 65	147/188 (78,2%)	145/191 (75,9%)	1,14 [0,70; 1,84] p=0,5989	1,03 [0,92; 1,15] p=0,5985	2,30% [-6,20%; 10,70%] p=0,5982

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-173: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	320/421 (76,0%)	206/428 (48,1%)	3,49 [2,60; 4,70] p<0,0001	1,58 [1,41; 1,77] p<0,0001	27,90% [21,70%; 34,10%] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8490					
< 75	278/372 (74,7%)	179/376 (47,6%)	3,25 [2,39; 4,43] p<0,0001	1,57 [1,39; 1,77] p<0,0001	27,10% [20,40%; 33,80%] p<0,0001
≥ 75	42/49 (85,7%)	27/52 (51,9%)	5,56 [2,11; 14,62] p=0,0003	1,65 [1,24; 2,20] p=0,0006	33,80% [17,00%; 50,50%] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7054					
< 80	279/369 (75,6%)	173/367 (47,1%)	3,48 [2,54; 4,76] p<0,0001	1,60 [1,42; 1,81] p<0,0001	28,50% [21,70%; 35,20%] p<0,0001
≥ 80	41/52 (78,8%)	33/61 (54,1%)	3,16 [1,37; 7,29] p=0,0060	1,46 [1,11; 1,91] p=0,0064	24,70% [8,00%; 41,50%] p=0,0037
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9781					
Nein	220/292 (75,3%)	140/294 (47,6%)	3,36 [2,37; 4,77] p<0,0001	1,58 [1,38; 1,81] p<0,0001	27,70% [20,20%; 35,30%] p<0,0001
Ja	100/129 (77,5%)	66/134 (49,3%)	3,55 [2,08; 6,06] p<0,0001	1,57 [1,29; 1,91] p<0,0001	28,30% [17,20%; 39,40%] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9503					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	214/283 (75,6%)	133/279 (47,7%)	3,40 [2,38; 4,88] p<0,0001	1,59 [1,38; 1,82] p<0,0001	27,90% [20,20%; 35,70%] p<0,0001
0	106/138 (76,8%)	73/149 (49,0%)	3,45 [2,07; 5,74] p<0,0001	1,57 [1,30; 1,89] p<0,0001	27,80% [17,10%; 38,50%] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5629					
Weiblich	211/268 (78,7%)	120/250 (48,0%)	4,01 [2,73; 5,88] p<0,0001	1,64 [1,42; 1,89] p<0,0001	30,70% [22,80%; 38,60%] p<0,0001
Männlich	109/153 (71,2%)	86/178 (48,3%)	2,65 [1,68; 4,19] p<0,0001	1,48 [1,23; 1,77] p<0,0001	22,90% [12,70%; 33,20%] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2805					
Exon 19 Deletion	194/253 (76,7%)	115/257 (44,7%)	4,06 [2,77; 5,95] p<0,0001	1,71 [1,47; 2,00] p<0,0001	31,90% [23,90%; 39,90%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	126/168 (75,0%)	91/171 (53,2%)	2,64 [1,66; 4,18] p<0,0001	1,41 [1,19; 1,66] p<0,0001	21,80% [11,80%; 31,70%] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7170					
Nein	183/249 (73,5%)	122/255 (47,8%)	3,02 [2,08; 4,39] p<0,0001	1,54 [1,32; 1,78] p<0,0001	25,70% [17,40%; 33,90%] p<0,0001
Ja	137/172 (79,7%)	84/173 (48,6%)	4,15 [2,58; 6,68] p<0,0001	1,64 [1,38; 1,95] p<0,0001	31,10% [21,50%; 40,70%] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5115					
Asiatisch	182/248 (73,4%)	110/250 (44,0%)	3,51 [2,41; 5,11] p<0,0001	1,67 [1,42; 1,96] p<0,0001	29,40% [21,10%; 37,60%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nicht asiatisch	136/171 (79,5%)	95/177 (53,7%)	3,35 [2,09; 5,39] p<0,0001	1,48 [1,27; 1,73] p<0,0001	25,90% [16,30%; 35,40%] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,5224					
< 65	171/233 (73,4%)	116/237 (48,9%)	2,88 [1,96; 4,23] p<0,0001	1,50 [1,29; 1,74] p<0,0001	24,40% [15,90%; 33,00%] p<0,0001
≥ 65	149/188 (79,3%)	90/191 (47,1%)	4,29 [2,73; 6,74] p<0,0001	1,68 [1,42; 1,99] p<0,0001	32,10% [23,00%; 41,30%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-174: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	313/421 (74,3%)	195/428 (45,6%)	3,54 [2,64; 4,75] p<0,0001	1,63 [1,45; 1,83] p<0,0001	28,70% [22,40%; 34,90%] p<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5498					
< 75	277/372 (74,5%)	168/376 (44,7%)	3,61 [2,65; 4,92] p<0,0001	1,67 [1,47; 1,89] p<0,0001	29,80% [23,10%; 36,50%] p<0,0001
≥ 75	36/49 (73,5%)	27/52 (51,9%)	2,56 [1,11; 5,91] p=0,0262	1,42 [1,04; 1,93] p=0,0287	21,50% [3,20%; 39,90%] p=0,0215
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7597					
< 80	280/369 (75,9%)	173/367 (47,1%)	3,53 [2,58; 4,83] p<0,0001	1,61 [1,42; 1,82] p<0,0001	28,70% [22,00%; 35,50%] p<0,0001
≥ 80	33/52 (63,5%)	22/61 (36,1%)	3,08 [1,43; 6,64] p=0,0038	1,76 [1,19; 2,61] p=0,0048	27,40% [9,60%; 45,20%] p=0,0025
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4835					
Nein	216/292 (74,0%)	139/294 (47,3%)	3,17 [2,24; 4,49] p<0,0001	1,56 [1,36; 1,80] p<0,0001	26,70% [19,10%; 34,30%] p<0,0001
Ja	97/129 (75,2%)	56/134 (41,8%)	4,22 [2,49; 7,15] p<0,0001	1,80 [1,44; 2,25] p<0,0001	33,40% [22,20%; 44,60%] p<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4565					
1	223/283 (78,8%)	129/279 (46,2%)	4,32 [2,99; 6,25] p<0,0001	1,70 [1,48; 1,96] p<0,0001	32,60% [25,00%; 40,10%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	90/138 (65,2%)	66/149 (44,3%)	2,36 [1,46; 3,80] p=0,0004	1,47 [1,19; 1,83] p=0,0005	20,90% [9,70%; 32,20%] p=0,0003
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9401					
Weiblich	206/268 (76,9%)	119/250 (47,6%)	3,66 [2,51; 5,33] p<0,0001	1,61 [1,40; 1,87] p<0,0001	29,30% [21,30%; 37,30%] p<0,0001
Männlich	107/153 (69,9%)	76/178 (42,7%)	3,12 [1,98; 4,92] p<0,0001	1,64 [1,34; 2,00] p<0,0001	27,20% [17,00%; 37,50%] p<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0676					
Exon 19 Deletion	185/253 (73,1%)	99/257 (38,5%)	4,34 [2,98; 6,32] p<0,0001	1,90 [1,60; 2,25] p<0,0001	34,60% [26,50%; 42,70%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	128/168 (76,2%)	96/171 (56,1%)	2,50 [1,57; 3,98] p<0,0001	1,36 [1,16; 1,59] p=0,0001	20,10% [10,20%; 29,90%] p<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5852					
Nein	182/249 (73,1%)	119/255 (46,7%)	3,10 [2,14; 4,51] p<0,0001	1,57 [1,35; 1,82] p<0,0001	26,40% [18,20%; 34,70%] p<0,0001
Ja	131/172 (76,2%)	76/173 (43,9%)	4,08 [2,57; 6,47] p<0,0001	1,73 [1,44; 2,09] p<0,0001	32,20% [22,50%; 42,00%] p<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7860					
Asiatisch	196/248 (79,0%)	123/250 (49,2%)	3,89 [2,63; 5,77] p<0,0001	1,61 [1,40; 1,85] p<0,0001	29,80% [21,80%; 37,80%] p<0,0001
Nicht asiatisch	116/171 (67,8%)	71/177 (40,1%)	3,15 [2,03; 4,89] p<0,0001	1,69 [1,37; 2,08] p<0,0001	27,70% [17,70%; 37,80%] p<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1193					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	173/233 (74,2%)	94/237 (39,7%)	4,39 [2,96; 6,49] p<0,0001	1,87 [1,57; 2,23] p<0,0001	34,60% [26,20%; 43,00%] p<0,0001
≥ 65	140/188 (74,5%)	101/191 (52,9%)	2,60 [1,68; 4,01] p<0,0001	1,41 [1,20; 1,65] p<0,0001	21,60% [12,20%; 31,00%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-175: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	305/421 (72,4%)	49/428 (11,4%)	20,38 [14,05; 29,56] p<0,0001	6,34 [4,84; 8,30] p<0,0001	61,10% [55,80%; 66,30%] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5571					
< 75	272/372 (73,1%)	42/376 (11,2%)	21,63 [14,58; 32,09] p<0,0001	6,55 [4,89; 8,76] p<0,0001	61,90% [56,40%; 67,50%] p<0,0001
≥ 75	33/49 (67,3%)	7/52 (13,5%)	13,26 [4,90; 35,87] p<0,0001	5,00 [2,44; 10,24] p<0,0001	53,90% [37,80%; 70,00%] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6790					
< 80	255/369 (69,1%)	41/367 (11,2%)	17,79 [12,01; 26,34] p<0,0001	6,19 [4,60; 8,32] p<0,0001	57,90% [52,20%; 63,60%] p<0,0001
≥ 80	50/52 (96,2%)	8/61 (13,1%)	165,63 [33,54; 817,84] p<0,0001	7,33 [3,83; 14,02] p<0,0001	83,00% [73,10%; 93,00%] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6569					
Nein	217/292 (74,3%)	33/294 (11,2%)	22,88 [14,63; 35,79] p<0,0001	6,62 [4,77; 9,20] p<0,0001	63,10% [56,90%; 69,30%] p<0,0001
Ja	88/129 (68,2%)	16/134 (11,9%)	15,83 [8,34; 30,03] p<0,0001	5,71 [3,55; 9,18] p<0,0001	56,30% [46,50%; 66,00%] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6564					
1	209/283 (73,9%)	31/279 (11,1%)	22,59 [14,29; 35,72] p<0,0001	6,65 [4,74; 9,33] p<0,0001	62,70% [56,40%; 69,10%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	96/138 (69,6%)	18/149 (12,1%)	16,64 [9,02; 30,67] p<0,0001	5,76 [3,68; 9,00] p<0,0001	57,50% [48,20%; 66,80%] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4294					
Weiblich	203/268 (75,7%)	33/250 (13,2%)	20,54 [12,96; 32,55] p<0,0001	5,74 [4,15; 7,94] p<0,0001	62,50% [55,90%; 69,20%] p<0,0001
Männlich	102/153 (66,7%)	16/178 (9,0%)	20,25 [10,96; 37,41] p<0,0001	7,42 [4,59; 11,99] p<0,0001	57,70% [49,10%; 66,20%] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7876					
Exon 19 Deletion	193/253 (76,3%)	30/257 (11,7%)	24,34 [15,08; 39,27] p<0,0001	6,54 [4,64; 9,21] p<0,0001	64,60% [58,10%; 71,20%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	112/168 (66,7%)	19/171 (11,1%)	16,00 [9,01; 28,43] p<0,0001	6,00 [3,88; 9,29] p<0,0001	55,60% [47,00%; 64,10%] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4440					
Nein	174/249 (69,9%)	31/255 (12,2%)	16,76 [10,55; 26,64] p<0,0001	5,75 [4,09; 8,07] p<0,0001	57,70% [50,80%; 64,70%] p<0,0001
Ja	131/172 (76,2%)	18/173 (10,4%)	27,51 [15,08; 50,18] p<0,0001	7,32 [4,69; 11,43] p<0,0001	65,80% [57,90%; 73,60%] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1727					
Asiatisch	174/248 (70,2%)	22/250 (8,8%)	24,37 [14,56; 40,79] p<0,0001	7,97 [5,31; 11,98] p<0,0001	61,40% [54,70%; 68,10%] p<0,0001
Nicht asiatisch	131/171 (76,6%)	26/177 (14,7%)	19,02 [11,01; 32,85] p<0,0001	5,21 [3,62; 7,51] p<0,0001	61,90% [53,70%; 70,10%] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0703					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	173/233 (74,2%)	21/237 (8,9%)	29,66 [17,36; 50,67] p<0,0001	8,38 [5,53; 12,69] p<0,0001	65,40% [58,70%; 72,10%] p<0,0001
≥ 65	132/188 (70,2%)	28/191 (14,7%)	13,72 [8,25; 22,81] p<0,0001	4,79 [3,36; 6,83] p<0,0001	55,60% [47,30%; 63,80%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	271/421 (64,4%)	209/428 (48,8%)	1,89 [1,43; 2,48] p<0,0001	1,32 [1,17; 1,49] p<0,0001	15,50% [8,90%; 22,10%] p<0,0001
Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5041					
< 75	245/372 (65,9%)	184/376 (48,9%)	2,01 [1,50; 2,70] p<0,0001	1,35 [1,19; 1,53] p<0,0001	16,90% [9,90%; 23,90%] p<0,0001
≥ 75	26/49 (53,1%)	25/52 (48,1%)	1,22 [0,56; 2,67] p=0,6183	1,10 [0,75; 1,62] p=0,6166	5,00% [-14,50%; 24,50%] p=0,6161
Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8398					
< 80	238/369 (64,5%)	181/367 (49,3%)	1,87 [1,39; 2,51] p<0,0001	1,31 [1,15; 1,49] p<0,0001	15,20% [8,10%; 22,30%] p<0,0001
≥ 80	33/52 (63,5%)	28/61 (45,9%)	2,05 [0,96; 4,36] p=0,0631	1,38 [0,98; 1,95] p=0,0632	17,60% [-0,50%; 35,70%] p=0,0573
Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8036					
Nein	185/292 (63,4%)	139/294 (47,3%)	1,93 [1,39; 2,68] p<0,0001	1,34 [1,16; 1,55] p=0,0001	16,10% [8,10%; 24,00%] p<0,0001
Ja	86/129 (66,7%)	70/134 (52,2%)	1,83 [1,11; 3,01] p=0,0175	1,28 [1,04; 1,56] p=0,0184	14,40% [2,70%; 26,20%] p=0,0160
Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3862					
1	182/283 (64,3%)	144/279 (51,6%)	1,69 [1,21; 2,37] p=0,0023	1,25 [1,08; 1,44] p=0,0026	12,70% [4,60%; 20,80%] p=0,0021

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	89/138 (64,5%)	65/149 (43,6%)	2,35 [1,46; 3,78] p=0,0004	1,48 [1,19; 1,84] p=0,0005	20,90% [9,60%; 32,10%] p=0,0003
Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7582					
Weiblich	170/268 (63,4%)	123/250 (49,2%)	1,79 [1,26; 2,54] p=0,0011	1,29 [1,10; 1,51] p=0,0013	14,20% [5,80%; 22,70%] p=0,0010
Männlich	101/153 (66,0%)	86/178 (48,3%)	2,08 [1,33; 3,24] p=0,0012	1,37 [1,13; 1,65] p=0,0013	17,70% [7,20%; 28,20%] p=0,0010
Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,8726					
Exon 19 Deletion	159/253 (62,8%)	121/257 (47,1%)	1,90 [1,33; 2,71] p=0,0004	1,33 [1,14; 1,57] p=0,0004	15,80% [7,20%; 24,30%] p=0,0003
Exon 21 L858R Substitution	112/168 (66,7%)	88/171 (51,5%)	1,89 [1,22; 2,93] p=0,0045	1,29 [1,08; 1,55] p=0,0050	15,20% [4,90%; 25,50%] p=0,0040
Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,3382					
Nein	157/249 (63,1%)	131/255 (51,4%)	1,61 [1,13; 2,31] p=0,0081	1,23 [1,05; 1,43] p=0,0085	11,70% [3,10%; 20,30%] p=0,0076
Ja	114/172 (66,3%)	78/173 (45,1%)	2,39 [1,55; 3,70] p<0,0001	1,47 [1,21; 1,79] p=0,0001	21,20% [11,00%; 31,40%] p<0,0001
Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1645					
Asiatisch	160/248 (64,5%)	136/250 (54,4%)	1,52 [1,06; 2,19] p=0,0216	1,19 [1,02; 1,37] p=0,0223	10,10% [1,50%; 18,70%] p=0,0208
Nicht asiatisch	109/171 (63,7%)	73/177 (41,2%)	2,50 [1,63; 3,86] p<0,0001	1,55 [1,25; 1,91] p<0,0001	22,50% [12,30%; 32,70%] p<0,0001
Untersuchungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1396					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	157/233 (67,4%)	107/237 (45,1%)	2,51 [1,73; 3,65] p<0,0001	1,49 [1,26; 1,76] p<0,0001	22,20% [13,50%; 31,00%] p<0,0001
≥ 65	114/188 (60,6%)	102/191 (53,4%)	1,34 [0,89; 2,02] p=0,1554	1,14 [0,95; 1,35] p=0,1560	7,20% [-2,70%; 17,20%] p=0,1537

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	245/421 (58,2%)	201/428 (47,0%)	1,58 [1,21; 2,08] p=0,0009	1,24 [1,09; 1,41] p=0,0010	11,30% [4,70%; 18,00%] p=0,0009
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7373					
< 75	216/372 (58,1%)	174/376 (46,3%)	1,61 [1,20; 2,15] p=0,0013	1,25 [1,09; 1,44] p=0,0014	11,80% [4,70%; 18,90%] p=0,0012
≥ 75	29/49 (59,2%)	27/52 (51,9%)	1,34 [0,61; 2,95] p=0,4653	1,14 [0,80; 1,62] p=0,4635	7,30% [-12,10%; 26,60%] p=0,4617
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8777					
< 80	211/369 (57,2%)	170/367 (46,3%)	1,55 [1,16; 2,07] p=0,0032	1,23 [1,07; 1,42] p=0,0034	10,90% [3,70%; 18,00%] p=0,0030
≥ 80	34/52 (65,4%)	31/61 (50,8%)	1,83 [0,85; 3,91] p=0,1201	1,29 [0,94; 1,76] p=0,1184	14,60% [-3,50%; 32,60%] p=0,1131
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5561					
Nein	161/292 (55,1%)	136/294 (46,3%)	1,43 [1,03; 1,98] p=0,0317	1,19 [1,01; 1,40] p=0,0324	8,90% [0,80%; 16,90%] p=0,0309
Ja	84/129 (65,1%)	65/134 (48,5%)	1,98 [1,21; 3,25] p=0,0067	1,34 [1,08; 1,67] p=0,0074	16,60% [4,80%; 28,40%] p=0,0058
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6072					
1	153/283 (54,1%)	126/279 (45,2%)	1,43 [1,02; 1,99] p=0,0350	1,20 [1,01; 1,42] p=0,0359	8,90% [0,70%; 17,10%] p=0,0341

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	92/138 (66,7%)	75/149 (50,3%)	1,97 [1,22; 3,18] p=0,0051	1,32 [1,09; 1,61] p=0,0055	16,30% [5,10%; 27,60%] p=0,0044
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4934					
Weiblich	163/268 (60,8%)	117/250 (46,8%)	1,76 [1,25; 2,50] p=0,0014	1,30 [1,10; 1,53] p=0,0017	14,00% [5,50%; 22,50%] p=0,0012
Männlich	82/153 (53,6%)	84/178 (47,2%)	1,29 [0,84; 1,99] p=0,2461	1,14 [0,92; 1,41] p=0,2443	6,40% [-4,40%; 17,20%] p=0,2443
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,5366					
Exon 19 Deletion	151/253 (59,7%)	118/257 (45,9%)	1,74 [1,23; 2,48] p=0,0019	1,30 [1,10; 1,54] p=0,0021	13,80% [5,20%; 22,40%] p=0,0017
Exon 21 L858R Substitution	94/168 (56,0%)	83/171 (48,5%)	1,35 [0,88; 2,06] p=0,1724	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1730	7,40% [-3,20%; 18,00%] p=0,1706
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7542					
Nein	150/249 (60,2%)	121/255 (47,5%)	1,68 [1,18; 2,39] p=0,0040	1,27 [1,08; 1,50] p=0,0043	12,80% [4,20%; 21,40%] p=0,0037
Ja	95/172 (55,2%)	80/173 (46,2%)	1,43 [0,94; 2,19] p=0,0954	1,19 [0,97; 1,47] p=0,0966	9,00% [-1,50%; 19,50%] p=0,0936
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5961					
Asiatisch	134/248 (54,0%)	104/250 (41,6%)	1,65 [1,16; 2,35] p=0,0055	1,30 [1,08; 1,56] p=0,0060	12,40% [3,70%; 21,10%] p=0,0051
Nicht asiatisch	110/171 (64,3%)	97/177 (54,8%)	1,49 [0,97; 2,29] p=0,0708	1,17 [0,99; 1,40] p=0,0714	9,50% [-0,70%; 19,80%] p=0,0689
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,3685					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	148/233 (63,5%)	113/237 (47,7%)	1,91 [1,32; 2,76] p=0,0006	1,33 [1,13; 1,57] p=0,0007	15,80% [7,00%; 24,70%] p=0,0005
≥ 65	97/188 (51,6%)	88/191 (46,1%)	1,25 [0,83; 1,87] p=0,2828	1,12 [0,91; 1,38] p=0,2830	5,50% [-4,50%; 15,60%] p=0,2815

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-178: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	239/421 (56,8%)	166/428 (38,8%)	2,07 [1,57; 2,72] p<0,0001	1,46 [1,26; 1,69] p<0,0001	18,00% [11,40%; 24,60%] p<0,0001
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2598					
< 75	217/372 (58,3%)	144/376 (38,3%)	2,26 [1,68; 3,02] p<0,0001	1,52 [1,30; 1,78] p<0,0001	20,00% [13,00%; 27,10%] p<0,0001
≥ 75	22/49 (44,9%)	22/52 (42,3%)	1,11 [0,51; 2,44] p=0,7940	1,06 [0,68; 1,65] p=0,7930	2,60% [-16,80%; 21,90%] p=0,7930
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7264					
< 80	208/369 (56,4%)	139/367 (37,9%)	2,12 [1,58; 2,85] p<0,0001	1,49 [1,27; 1,74] p<0,0001	18,50% [11,40%; 25,60%] p<0,0001
≥ 80	31/52 (59,6%)	27/61 (44,3%)	1,86 [0,88; 3,93] p=0,1052	1,35 [0,94; 1,93] p=0,1046	15,40% [-2,90%; 33,60%] p=0,0993
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8731					
Nein	159/292 (54,5%)	108/294 (36,7%)	2,06 [1,48; 2,87] p<0,0001	1,48 [1,23; 1,78] p<0,0001	17,70% [9,80%; 25,70%] p<0,0001
Ja	80/129 (62,0%)	58/134 (43,3%)	2,14 [1,31; 3,50] p=0,0024	1,43 [1,13; 1,81] p=0,0028	18,70% [6,90%; 30,60%] p=0,0020
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9604					
1	157/283 (55,5%)	106/279 (38,0%)	2,03 [1,45; 2,85] p<0,0001	1,46 [1,22; 1,75] p<0,0001	17,50% [9,40%; 25,60%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	82/138 (59,4%)	60/149 (40,3%)	2,17 [1,35; 3,48] p=0,0012	1,48 [1,16; 1,88] p=0,0014	19,20% [7,80%; 30,50%] p=0,0010
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5585					
Weiblich	151/268 (56,3%)	101/250 (40,4%)	1,90 [1,34; 2,70] p=0,0003	1,40 [1,16; 1,68] p=0,0004	15,90% [7,40%; 24,40%] p=0,0002
Männlich	88/153 (57,5%)	65/178 (36,5%)	2,35 [1,51; 3,66] p=0,0001	1,57 [1,24; 2,00] p=0,0002	21,00% [10,40%; 31,60%] p<0,0001
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,8598					
Exon 19 Deletion	142/253 (56,1%)	100/257 (38,9%)	2,01 [1,41; 2,86] p=0,0001	1,44 [1,20; 1,74] p=0,0001	17,20% [8,70%; 25,80%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	97/168 (57,7%)	66/171 (38,6%)	2,17 [1,41; 3,35] p=0,0004	1,50 [1,19; 1,88] p=0,0006	19,10% [8,70%; 29,60%] p=0,0003
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8202					
Nein	137/249 (55,0%)	94/255 (36,9%)	2,10 [1,47; 2,99] p<0,0001	1,49 [1,23; 1,82] p<0,0001	18,20% [9,60%; 26,70%] p<0,0001
Ja	102/172 (59,3%)	72/173 (41,6%)	2,04 [1,33; 3,14] p=0,0010	1,43 [1,15; 1,77] p=0,0013	17,70% [7,30%; 28,10%] p=0,0008
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4197					
Asiatisch	143/248 (57,7%)	91/250 (36,4%)	2,38 [1,66; 3,41] p<0,0001	1,58 [1,30; 1,93] p<0,0001	21,30% [12,70%; 29,80%] p<0,0001
Nicht asiatisch	96/171 (56,1%)	74/177 (41,8%)	1,78 [1,17; 2,73] p=0,0076	1,34 [1,08; 1,67] p=0,0082	14,30% [3,90%; 24,70%] p=0,0069
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4931					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	142/233 (60,9%)	93/237 (39,2%)	2,42 [1,67; 3,50] p<0,0001	1,55 [1,29; 1,88] p<0,0001	21,70% [12,90%; 30,50%] p<0,0001
≥ 65	97/188 (51,6%)	73/191 (38,2%)	1,72 [1,15; 2,59] p=0,0089	1,35 [1,07; 1,70] p=0,0097	13,40% [3,50%; 23,30%] p=0,0083

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	141/421 (33,5%)	71/428 (16,6%)	2,55 [1,84; 3,53] p<0,0001	2,02 [1,57; 2,60] p<0,0001	16,90% [11,20%; 22,60%] p<0,0001
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1587					
< 75	126/372 (33,9%)	58/376 (15,4%)	2,81 [1,97; 4,00] p<0,0001	2,20 [1,67; 2,89] p<0,0001	18,40% [12,40%; 24,50%] p<0,0001
≥ 75	15/49 (30,6%)	13/52 (25,0%)	1,32 [0,55; 3,17] p=0,5309	1,22 [0,65; 2,30] p=0,5299	5,60% [-11,90%; 23,10%] p=0,5288
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5921					
< 80	124/369 (33,6%)	63/367 (17,2%)	2,44 [1,73; 3,46] p<0,0001	1,96 [1,50; 2,56] p<0,0001	16,40% [10,30%; 22,60%] p<0,0001
≥ 80	17/52 (32,7%)	8/61 (13,1%)	3,22 [1,25; 8,26] p=0,0129	2,49 [1,17; 5,30] p=0,0177	19,60% [4,30%; 34,90%] p=0,0122
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7730					
Nein	99/292 (33,9%)	48/294 (16,3%)	2,63 [1,77; 3,89] p<0,0001	2,08 [1,53; 2,81] p<0,0001	17,60% [10,70%; 24,50%] p<0,0001
Ja	42/129 (32,6%)	23/134 (17,2%)	2,33 [1,30; 4,16] p=0,0039	1,90 [1,21; 2,97] p=0,0050	15,40% [5,10%; 25,70%] p=0,0034
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7323					
1	87/283 (30,7%)	44/279 (15,8%)	2,37 [1,57; 3,57] p<0,0001	1,95 [1,41; 2,69] p<0,0001	15,00% [8,10%; 21,80%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	54/138 (39,1%)	27/149 (18,1%)	2,90 [1,69; 4,98] p<0,0001	2,16 [1,45; 3,22] p=0,0002	21,00% [10,80%; 31,20%] p<0,0001
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8090					
Weiblich	104/268 (38,8%)	48/250 (19,2%)	2,67 [1,79; 3,98] p<0,0001	2,02 [1,50; 2,72] p<0,0001	19,60% [12,00%; 27,20%] p<0,0001
Männlich	37/153 (24,2%)	23/178 (12,9%)	2,15 [1,21; 3,81] p=0,0081	1,87 [1,17; 3,00] p=0,0095	11,30% [2,90%; 19,60%] p=0,0085
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,5205					
Exon 19 Deletion	83/253 (32,8%)	45/257 (17,5%)	2,30 [1,52; 3,48] p<0,0001	1,87 [1,36; 2,58] p=0,0001	15,30% [7,90%; 22,70%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	58/168 (34,5%)	26/171 (15,2%)	2,94 [1,74; 4,97] p<0,0001	2,27 [1,51; 3,42] p<0,0001	19,30% [10,30%; 28,30%] p<0,0001
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5683					
Nein	79/249 (31,7%)	43/255 (16,9%)	2,29 [1,50; 3,50] p<0,0001	1,88 [1,36; 2,61] p=0,0002	14,90% [7,50%; 22,20%] p<0,0001
Ja	62/172 (36,0%)	28/173 (16,2%)	2,92 [1,75; 4,86] p<0,0001	2,23 [1,50; 3,30] p<0,0001	19,90% [10,80%; 28,90%] p<0,0001
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2211					
Asiatisch	79/248 (31,9%)	33/250 (13,2%)	3,07 [1,95; 4,84] p<0,0001	2,41 [1,67; 3,48] p<0,0001	18,70% [11,50%; 25,80%] p<0,0001
Nicht asiatisch	62/171 (36,3%)	38/177 (21,5%)	2,08 [1,29; 3,35] p=0,0023	1,69 [1,20; 2,38] p=0,0029	14,80% [5,40%; 24,20%] p=0,0021
Augenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4586					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	81/233 (34,8%)	37/237 (15,6%)	2,88 [1,85; 4,48] p<0,0001	2,23 [1,58; 3,14] p<0,0001	19,20% [11,50%; 26,80%] p<0,0001
≥ 65	60/188 (31,9%)	34/191 (17,8%)	2,17 [1,34; 3,50] p=0,0015	1,79 [1,24; 2,59] p=0,0020	14,10% [5,50%; 22,70%] p=0,0013

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-180: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	164/421 (39,0%)	65/428 (15,2%)	3,65 [2,62; 5,09] p<0,0001	2,58 [2,00; 3,31] p<0,0001	23,80% [18,10%; 29,60%] p<0,0001
Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6468					
< 75	141/372 (37,9%)	57/376 (15,2%)	3,42 [2,40; 4,85] p<0,0001	2,50 [1,90; 3,28] p<0,0001	22,70% [16,60%; 28,90%] p<0,0001
≥ 75	23/49 (46,9%)	8/52 (15,4%)	4,87 [1,90; 12,45] p=0,0006	3,05 [1,51; 6,17] p=0,0019	31,60% [14,50%; 48,60%] p=0,0003
Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9150					
< 80	134/369 (36,3%)	51/367 (13,9%)	3,53 [2,46; 5,08] p<0,0001	2,61 [1,96; 3,49] p<0,0001	22,40% [16,40%; 28,50%] p<0,0001
≥ 80	30/52 (57,7%)	14/61 (23,0%)	4,58 [2,03; 10,31] p=0,0002	2,51 [1,50; 4,21] p=0,0005	34,70% [17,70%; 51,80%] p<0,0001
Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4675					
Nein	108/292 (37,0%)	39/294 (13,3%)	3,84 [2,54; 5,80] p<0,0001	2,79 [2,01; 3,87] p<0,0001	23,70% [17,00%; 30,50%] p<0,0001
Ja	56/129 (43,4%)	26/134 (19,4%)	3,19 [1,83; 5,53] p<0,0001	2,24 [1,50; 3,33] p<0,0001	24,00% [13,10%; 34,90%] p<0,0001
Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5478					
1	105/283 (37,1%)	43/279 (15,4%)	3,24 [2,16; 4,85] p<0,0001	2,41 [1,76; 3,29] p<0,0001	21,70% [14,60%; 28,70%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	59/138 (42,8%)	22/149 (14,8%)	4,31 [2,45; 7,58] p<0,0001	2,90 [1,88; 4,46] p<0,0001	28,00% [18,00%; 38,00%] p<0,0001
Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4910					
Weiblich	99/268 (36,9%)	39/250 (15,6%)	3,17 [2,08; 4,83] p<0,0001	2,37 [1,71; 3,29] p<0,0001	21,30% [14,00%; 28,70%] p<0,0001
Männlich	65/153 (42,5%)	26/178 (14,6%)	4,32 [2,55; 7,30] p<0,0001	2,91 [1,95; 4,34] p<0,0001	27,90% [18,50%; 37,30%] p<0,0001
Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,8338					
Exon 19 Deletion	96/253 (37,9%)	39/257 (15,2%)	3,42 [2,23; 5,23] p<0,0001	2,50 [1,80; 3,48] p<0,0001	22,80% [15,40%; 30,20%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	68/168 (40,5%)	26/171 (15,2%)	3,79 [2,26; 6,37] p<0,0001	2,66 [1,79; 3,97] p<0,0001	25,30% [16,10%; 34,40%] p<0,0001
Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8420					
Nein	95/249 (38,2%)	37/255 (14,5%)	3,63 [2,36; 5,60] p<0,0001	2,63 [1,88; 3,68] p<0,0001	23,60% [16,20%; 31,10%] p<0,0001
Ja	69/172 (40,1%)	28/173 (16,2%)	3,47 [2,09; 5,76] p<0,0001	2,48 [1,69; 3,64] p<0,0001	23,90% [14,80%; 33,10%] p<0,0001
Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1502					
Asiatisch	89/248 (35,9%)	28/250 (11,2%)	4,44 [2,77; 7,11] p<0,0001	3,20 [2,18; 4,72] p<0,0001	24,70% [17,60%; 31,80%] p<0,0001
Nicht asiatisch	75/171 (43,9%)	37/177 (20,9%)	2,96 [1,84; 4,74] p<0,0001	2,10 [1,50; 2,93] p<0,0001	23,00% [13,40%; 32,50%] p<0,0001
Gefäßerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7860					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	85/233 (36,5%)	35/237 (14,8%)	3,31 [2,12; 5,18] p<0,0001	2,47 [1,74; 3,50] p<0,0001	21,70% [14,10%; 29,40%] p<0,0001
≥ 65	79/188 (42,0%)	30/191 (15,7%)	3,89 [2,39; 6,32] p<0,0001	2,67 [1,85; 3,87] p<0,0001	26,30% [17,60%; 35,10%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-181: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	61/421 (14,5%)	28/428 (6,5%)	2,44 [1,52; 3,90] p=0,0002	2,22 [1,45; 3,39] p=0,0002	8,00% [3,90%; 12,00%] p=0,0001
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1173					
< 75	53/372 (14,2%)	27/376 (7,2%)	2,15 [1,32; 3,50] p=0,0018	1,98 [1,28; 3,08] p=0,0023	7,10% [2,70%; 11,50%] p=0,0017
≥ 75	8/49 (16,3%)	1/52 (1,9%)	9,95 [1,20; 82,83] p=0,0115	8,49 [1,10; 65,42] p=0,0401	14,40% [3,40%; 25,40%] p=0,0103
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0642					
< 80	49/369 (13,3%)	26/367 (7,1%)	2,01 [1,22; 3,31] p=0,0055	1,87 [1,19; 2,95] p=0,0066	6,20% [1,80%; 10,50%] p=0,0052
≥ 80	12/52 (23,1%)	2/61 (3,3%)	8,85 [1,88; 41,69] p=0,0015	7,04 [1,65; 30,02] p=0,0084	19,80% [7,50%; 32,10%] p=0,0016
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8369					
Nein	41/292 (14,0%)	18/294 (6,1%)	2,50 [1,40; 4,47] p=0,0015	2,29 [1,35; 3,90] p=0,0021	7,90% [3,10%; 12,80%] p=0,0013
Ja	20/129 (15,5%)	10/134 (7,5%)	2,27 [1,02; 5,07] p=0,0407	2,08 [1,01; 4,27] p=0,0464	8,00% [0,40%; 15,70%] p=0,0399
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6863					
1	41/283 (14,5%)	17/279 (6,1%)	2,61 [1,45; 4,72] p=0,0011	2,38 [1,39; 4,08] p=0,0017	8,40% [3,40%; 13,40%] p=0,0009

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	20/138 (14,5%)	11/149 (7,4%)	2,13 [0,98; 4,62] p=0,0529	1,96 [0,98; 3,95] p=0,0583	7,10% [-0,10%; 14,30%] p=0,0536
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7708					
Weiblich	34/268 (12,7%)	15/250 (6,0%)	2,28 [1,21; 4,29] p=0,0094	2,11 [1,18; 3,79] p=0,0118	6,70% [1,70%; 11,60%] p=0,0082
Männlich	27/153 (17,6%)	13/178 (7,3%)	2,72 [1,35; 5,48] p=0,0041	2,42 [1,29; 4,52] p=0,0057	10,30% [3,20%; 17,50%] p=0,0046
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9463					
Exon 19 Deletion	31/253 (12,3%)	14/257 (5,4%)	2,42 [1,26; 4,67] p=0,0068	2,25 [1,23; 4,13] p=0,0088	6,80% [1,90%; 11,70%] p=0,0065
Exon 21 L858R Substitution	30/168 (17,9%)	14/171 (8,2%)	2,44 [1,24; 4,79] p=0,0082	2,18 [1,20; 3,96] p=0,0105	9,70% [2,60%; 16,80%] p=0,0076
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4446					
Nein	36/249 (14,5%)	19/255 (7,5%)	2,10 [1,17; 3,77] p=0,0117	1,94 [1,15; 3,29] p=0,0138	7,00% [1,60%; 12,40%] p=0,0114
Ja	25/172 (14,5%)	9/173 (5,2%)	3,10 [1,40; 6,85] p=0,0037	2,79 [1,34; 5,81] p=0,0059	9,30% [3,10%; 15,60%] p=0,0033
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9920					
Asiatisch	39/248 (15,7%)	18/250 (7,2%)	2,40 [1,33; 4,33] p=0,0028	2,18 [1,28; 3,71] p=0,0039	8,50% [3,00%; 14,10%] p=0,0026
Nicht asiatisch	21/171 (12,3%)	10/177 (5,6%)	2,34 [1,07; 5,12] p=0,0302	2,17 [1,05; 4,48] p=0,0353	6,60% [0,70%; 12,60%] p=0,0298
Leber- und Gallenerkrankungen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6284					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	36/233 (15,5%)	15/237 (6,3%)	2,71 [1,44; 5,09] p=0,0015	2,44 [1,37; 4,34] p=0,0023	9,10% [3,50%; 14,70%] p=0,0014
≥ 65	25/188 (13,3%)	13/191 (6,8%)	2,10 [1,04; 4,24] p=0,0356	1,95 [1,03; 3,70] p=0,0400	6,50% [0,50%; 12,50%] p=0,0347

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-182: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	42/421 (10,0%)	19/428 (4,4%)	2,44 [1,39; 4,27] p=0,0015	2,27 [1,34; 3,82] p=0,0021	5,60% [2,20%; 9,00%] p=0,0015
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,3975					
< 75	37/372 (9,9%)	15/376 (4,0%)	2,66 [1,43; 4,93] p=0,0014	2,49 [1,39; 4,46] p=0,0021	6,00% [2,30%; 9,60%] p=0,0013
≥ 75	5/49 (10,2%)	4/52 (7,7%)	1,36 [0,34; 5,40] p=0,6595	1,33 [0,38; 4,66] p=0,6591	2,50% [-8,60%; 13,70%] p=0,6588
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7582					
< 80	35/369 (9,5%)	16/367 (4,4%)	2,30 [1,25; 4,23] p=0,0062	2,18 [1,23; 3,86] p=0,0079	5,10% [1,50%; 8,80%] p=0,0059
≥ 80	7/52 (13,5%)	3/61 (4,9%)	3,01 [0,74; 12,29] p=0,1126	2,74 [0,74; 10,05] p=0,1293	8,50% [-2,20%; 19,30%] p=0,1192
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5563					
Nein	30/292 (10,3%)	12/294 (4,1%)	2,69 [1,35; 5,37] p=0,0037	2,52 [1,31; 4,82] p=0,0053	6,20% [2,00%; 10,30%] p=0,0035
Ja	12/129 (9,3%)	7/134 (5,2%)	1,86 [0,71; 4,89] p=0,2024	1,78 [0,72; 4,38] p=0,2090	4,10% [-2,20%; 10,30%] p=0,2024
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5643					
1	31/283 (11,0%)	15/279 (5,4%)	2,17 [1,14; 4,11] p=0,0160	2,04 [1,13; 3,69] p=0,0188	5,60% [1,10%; 10,10%] p=0,0151

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	11/138 (8,0%)	4/149 (2,7%)	3,14 [0,98; 10,11] p=0,0447	2,97 [0,97; 9,11] p=0,0570	5,30% [0,10%; 10,50%] p=0,0468
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2691					
Weiblich	27/268 (10,1%)	14/250 (5,6%)	1,89 [0,97; 3,69] p=0,0597	1,80 [0,97; 3,35] p=0,0643	4,50% [-0,10%; 9,10%] p=0,0563
Männlich	15/153 (9,8%)	5/178 (2,8%)	3,76 [1,33; 10,60] p=0,0078	3,49 [1,30; 9,38] p=0,0132	7,00% [1,70%; 12,30%] p=0,0097
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6859					
Exon 19 Deletion	22/253 (8,7%)	11/257 (4,3%)	2,13 [1,01; 4,49] p=0,0429	2,03 [1,01; 4,10] p=0,0480	4,40% [0,20%; 8,70%] p=0,0424
Exon 21 L858R Substitution	20/168 (11,9%)	8/171 (4,7%)	2,75 [1,18; 6,44] p=0,0158	2,54 [1,15; 5,62] p=0,0208	7,20% [1,40%; 13,10%] p=0,0151
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9818					
Nein	24/249 (9,6%)	11/255 (4,3%)	2,37 [1,13; 4,94] p=0,0188	2,23 [1,12; 4,46] p=0,0228	5,30% [0,90%; 9,80%] p=0,0186
Ja	18/172 (10,5%)	8/173 (4,6%)	2,41 [1,02; 5,70] p=0,0402	2,26 [1,01; 5,07] p=0,0469	5,80% [0,30%; 11,40%] p=0,0389
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7071					
Nicht asiatisch	24/171 (14,0%)	10/177 (5,6%)	2,73 [1,26; 5,89] p=0,0085	2,48 [1,23; 5,04] p=0,0117	8,40% [2,20%; 14,60%] p=0,0082
Asiatisch	18/248 (7,3%)	9/250 (3,6%)	2,10 [0,92; 4,76] p=0,0718	2,02 [0,92; 4,40] p=0,0783	3,70% [-0,30%; 7,60%] p=0,0709
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7152					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	22/233 (9,4%)	9/237 (3,8%)	2,64 [1,19; 5,87] p=0,0138	2,49 [1,17; 5,29] p=0,0179	5,60% [1,20%; 10,10%] p=0,0134
≥ 65	20/188 (10,6%)	10/191 (5,2%)	2,15 [0,98; 4,74] p=0,0517	2,03 [0,98; 4,22] p=0,0576	5,40% [0,00%; 10,80%] p=0,0508

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-183: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/421 (14,7%)	43/428 (10,0%)	1,56 [1,03; 2,36] p=0,0354	1,47 [1,02; 2,11] p=0,0370	4,70% [0,30%; 9,10%] p=0,0356
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6201					
< 75	47/372 (12,6%)	34/376 (9,0%)	1,46 [0,91; 2,32] p=0,1142	1,40 [0,92; 2,12] p=0,1162	3,60% [-0,90%; 8,00%] p=0,1136
≥ 75	15/49 (30,6%)	9/52 (17,3%)	2,11 [0,82; 5,40] p=0,1182	1,77 [0,85; 3,67] p=0,1250	13,30% [-3,20%; 29,80%] p=0,1140
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4759					
< 80	53/369 (14,4%)	38/367 (10,4%)	1,45 [0,93; 2,26] p=0,0988	1,39 [0,94; 2,05] p=0,1007	4,00% [-0,70%; 8,80%] p=0,0978
≥ 80	9/52 (17,3%)	5/61 (8,2%)	2,34 [0,73; 7,50] p=0,1447	2,11 [0,76; 5,91] p=0,1544	9,10% [-3,30%; 21,50%] p=0,1490
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5586					
1	47/283 (16,6%)	34/279 (12,2%)	1,44 [0,89; 2,31] p=0,1360	1,36 [0,91; 2,05] p=0,1381	4,40% [-1,40%; 10,20%] p=0,1345
0	15/138 (10,9%)	9/149 (6,0%)	1,90 [0,80; 4,49] p=0,1405	1,80 [0,81; 3,98] p=0,1466	4,80% [-1,60%; 11,30%] p=0,1422
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9516					
Nein	44/292 (15,1%)	30/294 (10,2%)	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0766	1,48 [0,96; 2,28] p=0,0789	4,90% [-0,50%; 10,20%] p=0,0757

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ja	18/129 (14,0%)	13/134 (9,7%)	1,51 [0,71; 3,22] p=0,2860	1,44 [0,73; 2,81] p=0,2885	4,30% [-3,50%; 12,10%] p=0,2854
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2282					
Asiatisch	35/248 (14,1%)	29/250 (11,6%)	1,25 [0,74; 2,12] p=0,4026	1,22 [0,77; 1,93] p=0,4032	2,50% [-3,40%; 8,40%] p=0,4019
Nicht asiatisch	27/171 (15,8%)	14/177 (7,9%)	2,18 [1,10; 4,32] p=0,0228	2,00 [1,08; 3,67] p=0,0264	7,90% [1,10%; 14,60%] p=0,0223
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0695					
Weiblich	39/268 (14,6%)	17/250 (6,8%)	2,33 [1,28; 4,25] p=0,0046	2,14 [1,24; 3,68] p=0,0060	7,80% [2,50%; 13,00%] p=0,0038
Männlich	23/153 (15,0%)	26/178 (14,6%)	1,03 [0,56; 1,90] p=0,9135	1,03 [0,61; 1,73] p=0,9134	0,40% [-7,30%; 8,10%] p=0,9134
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4277					
≥ 65	38/188 (20,2%)	23/191 (12,0%)	1,85 [1,05; 3,25] p=0,0307	1,68 [1,04; 2,71] p=0,0333	8,20% [0,80%; 15,50%] p=0,0297
< 65	24/233 (10,3%)	20/237 (8,4%)	1,25 [0,67; 2,32] p=0,4889	1,22 [0,69; 2,15] p=0,4894	1,90% [-3,40%; 7,10%] p=0,4886
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,3279					
Nein	36/249 (14,5%)	21/255 (8,2%)	1,88 [1,07; 3,33] p=0,0276	1,76 [1,05; 2,92] p=0,0302	6,20% [0,70%; 11,70%] p=0,0271
Ja	26/172 (15,1%)	22/173 (12,7%)	1,22 [0,66; 2,25] p=0,5202	1,19 [0,70; 2,01] p=0,5204	2,40% [-4,90%; 9,70%] p=0,5195
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,3182					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Exon 19 Deletion	35/253 (13,8%)	20/257 (7,8%)	1,90 [1,07; 3,40] p=0,0277	1,78 [1,06; 2,99] p=0,0305	6,10% [0,70%; 11,40%] p=0,0272
Exon 21 L858R Substitution	27/168 (16,1%)	23/171 (13,5%)	1,23 [0,68; 2,25] p=0,4968	1,20 [0,71; 2,00] p=0,4970	2,60% [-4,90%; 10,20%] p=0,4962

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-184: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	23/421 (5,5%)	9/428 (2,1%)	2,67 [1,22; 5,85] p=0,0109	2,59 [1,21; 5,58] p=0,0148	3,30% [0,80%; 5,90%] p=0,0107
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7936					
< 75	19/372 (5,1%)	7/376 (1,9%)	2,84 [1,18; 6,83] p=0,0155	2,74 [1,17; 6,45] p=0,0206	3,20% [0,60%; 5,90%] p=0,0152
≥ 75	4/49 (8,2%)	2/52 (3,8%)	2,22 [0,39; 12,72] p=0,3614	2,12 [0,41; 11,07] p=0,3719	4,30% [-5,00%; 13,60%] p=0,3618
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5101					
< 80	16/369 (4,3%)	7/367 (1,9%)	2,33 [0,95; 5,74] p=0,0585	2,27 [0,95; 5,46] p=0,0662	2,40% [-0,10%; 4,90%] p=0,0574
≥ 80	7/52 (13,5%)	2/61 (3,3%)	4,59 [0,91; 23,16] p=0,0473	4,11 [0,89; 18,91] p=0,0699	10,20% [-0,10%; 20,50%] p=0,0526
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8267					
1	19/283 (6,7%)	7/279 (2,5%)	2,80 [1,16; 6,76] p=0,0178	2,68 [1,14; 6,26] p=0,0233	4,20% [0,80%; 7,70%] p=0,0167
0	4/138 (2,9%)	2/149 (1,3%)	2,19 [0,40; 12,17] p=0,3580	2,16 [0,40; 11,60] p=0,3695	1,60% [-1,80%; 4,90%] p=0,3631
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6413					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	15/292 (5,1%)	5/294 (1,7%)	3,13 [1,12; 8,73] p=0,0221	3,02 [1,11; 8,20] p=0,0301	3,40% [0,50%; 6,40%] p=0,0216
Ja	8/129 (6,2%)	4/134 (3,0%)	2,15 [0,63; 7,32] p=0,2123	2,08 [0,64; 6,73] p=0,2228	3,20% [-1,80%; 8,30%] p=0,2130
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6371					
Asiatisch	15/248 (6,0%)	5/250 (2,0%)	3,15 [1,13; 8,82] p=0,0215	3,02 [1,12; 8,19] p=0,0295	4,00% [0,60%; 7,50%] p=0,0210
Nicht asiatisch	8/171 (4,7%)	4/177 (2,3%)	2,12 [0,63; 7,18] p=0,2171	2,07 [0,64; 6,75] p=0,2275	2,40% [-1,40%; 6,30%] p=0,2181
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6507					
Weiblich	12/268 (4,5%)	5/250 (2,0%)	2,30 [0,80; 6,62] p=0,1141	2,24 [0,80; 6,26] p=0,1247	2,50% [-0,50%; 5,50%] p=0,1083
Männlich	11/153 (7,2%)	4/178 (2,2%)	3,37 [1,05; 10,81] p=0,0314	3,20 [1,04; 9,84] p=0,0425	4,90% [0,30%; 9,60%] p=0,0367
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,3224					
≥ 65	17/188 (9,0%)	5/191 (2,6%)	3,70 [1,34; 10,24] p=0,0076	3,45 [1,30; 9,17] p=0,0129	6,40% [1,70%; 11,10%] p=0,0072
< 65	6/233 (2,6%)	4/237 (1,7%)	1,54 [0,43; 5,53] p=0,5055	1,53 [0,44; 5,34] p=0,5084	0,90% [-1,70%; 3,50%] p=0,5056
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0769					
Ja	13/172 (7,6%)	2/173 (1,2%)	6,99 [1,55; 31,46] p=0,0036	6,54 [1,50; 28,54] p=0,0125	6,40% [2,10%; 10,70%] p=0,0032

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	10/249 (4,0%)	7/255 (2,7%)	1,48 [0,56; 3,96] p=0,4299	1,46 [0,57; 3,78] p=0,4324	1,30% [-1,90%; 4,40%] p=0,4301
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2338					
Exon 21 L858R Substitution	13/168 (7,7%)	3/171 (1,8%)	4,70 [1,31; 16,80] p=0,0095	4,41 [1,28; 15,20] p=0,0187	6,00% [1,50%; 10,50%] p=0,0091
Exon 19 Deletion	10/253 (4,0%)	6/257 (2,3%)	1,72 [0,62; 4,81] p=0,2951	1,69 [0,63; 4,59] p=0,3007	1,60% [-1,40%; 4,60%] p=0,2951
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-185: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	30/421 (7,1%)	11/428 (2,6%)	2,91 [1,44; 5,88] p=0,0019	2,78 [1,41; 5,48] p=0,0031	4,60% [1,70%; 7,50%] p=0,0019
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6655					
< 75	24/372 (6,5%)	8/376 (2,1%)	3,17 [1,41; 7,16] p=0,0035	3,03 [1,38; 6,66] p=0,0057	4,30% [1,40%; 7,20%] p=0,0034
≥ 75	6/49 (12,2%)	3/52 (5,8%)	2,28 [0,54; 9,67] p=0,2560	2,12 [0,56; 8,02] p=0,2673	6,50% [-4,70%; 17,60%] p=0,2551
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8649					
< 80	22/369 (6,0%)	8/367 (2,2%)	2,85 [1,25; 6,48] p=0,0095	2,73 [1,23; 6,06] p=0,0133	3,80% [0,90%; 6,60%] p=0,0091
≥ 80	8/52 (15,4%)	3/61 (4,9%)	3,52 [0,88; 14,02] p=0,0625	3,13 [0,88; 11,19] p=0,0794	10,50% [-0,70%; 21,70%] p=0,0672
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8526					
1	18/283 (6,4%)	6/279 (2,2%)	3,09 [1,21; 7,91] p=0,0137	2,96 [1,19; 7,34] p=0,0194	4,20% [0,90%; 7,50%] p=0,0128
0	12/138 (8,7%)	5/149 (3,4%)	2,74 [0,94; 8,00] p=0,0560	2,59 [0,94; 7,17] p=0,0666	5,30% [-0,20%; 10,90%] p=0,0579
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2053					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	25/292 (8,6%)	7/294 (2,4%)	3,84 [1,63; 9,02] p=0,0010	3,60 [1,58; 8,18] p=0,0023	6,20% [2,50%; 9,80%] p=0,0009
Ja	5/129 (3,9%)	4/134 (3,0%)	1,31 [0,34; 4,99] p=0,6917	1,30 [0,36; 4,73] p=0,6920	0,90% [-3,50%; 5,30%] p=0,6918
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9748					
Nicht asiatisch	16/171 (9,4%)	6/177 (3,4%)	2,94 [1,12; 7,71] p=0,0224	2,76 [1,11; 6,89] p=0,0295	6,00% [0,90%; 11,10%] p=0,0222
Asiatisch	14/248 (5,6%)	5/250 (2,0%)	2,93 [1,04; 8,27] p=0,0339	2,82 [1,03; 7,72] p=0,0432	3,60% [0,30%; 7,00%] p=0,0333
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8776					
Weiblich	26/268 (9,7%)	9/250 (3,6%)	2,88 [1,32; 6,27] p=0,0057	2,69 [1,29; 5,64] p=0,0085	6,10% [1,90%; 10,30%] p=0,0047
Männlich	4/153 (2,6%)	2/178 (1,1%)	2,36 [0,43; 13,08] p=0,3115	2,33 [0,43; 12,53] p=0,3255	1,50% [-1,50%; 4,50%] p=0,3244
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8308					
≥ 65	18/188 (9,6%)	7/191 (3,7%)	2,78 [1,13; 6,83] p=0,0206	2,61 [1,12; 6,11] p=0,0267	5,90% [0,90%; 10,90%] p=0,0200
< 65	12/233 (5,2%)	4/237 (1,7%)	3,16 [1,00; 9,95] p=0,0387	3,05 [1,00; 9,32] p=0,0503	3,50% [0,20%; 6,70%] p=0,0384
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5707					
Nein	16/249 (6,4%)	7/255 (2,7%)	2,43 [0,98; 6,02] p=0,0480	2,34 [0,98; 5,59] p=0,0556	3,70% [0,00%; 7,30%] p=0,0479

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ja	14/172 (8,1%)	4/173 (2,3%)	3,74 [1,21; 11,61] p=0,0151	3,52 [1,18; 10,48] p=0,0238	5,80% [1,20%; 10,50%] p=0,0142
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0630					
Exon 19 Deletion	23/253 (9,1%)	5/257 (1,9%)	5,04 [1,89; 13,48] p=0,0004	4,67 [1,80; 12,10] p=0,0015	7,10% [3,20%; 11,10%] p=0,0004
Exon 21 L858R Substitution	7/168 (4,2%)	6/171 (3,5%)	1,20 [0,39; 3,63] p=0,7528	1,19 [0,41; 3,46] p=0,7528	0,70% [-3,40%; 4,70%] p=0,7526
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-186: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	24/421 (5,7%)	8/428 (1,9%)	3,12 [1,39; 7,01] p=0,0035	3,02 [1,37; 6,63] p=0,0060	3,80% [1,20%; 6,40%] p=0,0037
Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7608					
< 75	22/372 (5,9%)	7/376 (1,9%)	3,31 [1,40; 7,85] p=0,0041	3,18 [1,37; 7,35] p=0,0069	4,10% [1,30%; 6,80%] p=0,0040
≥ 75	2/49 (4,1%)	1/52 (1,9%)	2,17 [0,19; 24,72] p=0,5251	2,12 [0,20; 22,67] p=0,5334	2,20% [-4,50%; 8,80%] p=0,5265
Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6293					
< 80	18/369 (4,9%)	5/367 (1,4%)	3,71 [1,36; 10,11] p=0,0062	3,58 [1,34; 9,54] p=0,0108	3,50% [1,00%; 6,00%] p=0,0058
≥ 80	6/52 (11,5%)	3/61 (4,9%)	2,52 [0,60; 10,63] p=0,1971	2,35 [0,62; 8,92] p=0,2108	6,60% [-3,60%; 16,90%] p=0,2051
Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1510					
1	19/283 (6,7%)	4/279 (1,4%)	4,95 [1,66; 14,74] p=0,0016	4,68 [1,61; 13,59] p=0,0045	5,30% [2,00%; 8,50%] p=0,0014
0	5/138 (3,6%)	4/149 (2,7%)	1,36 [0,36; 5,18] p=0,6491	1,35 [0,37; 4,92] p=0,6498	0,90% [-3,10%; 5,00%] p=0,6502
Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3773					
Nein	19/292 (6,5%)	5/294 (1,7%)	4,02 [1,48; 10,92] p=0,0034	3,83 [1,45; 10,11] p=0,0068	4,80% [1,60%; 8,00%] p=0,0032

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ja	5/129 (3,9%)	3/134 (2,2%)	1,76 [0,41; 7,52] p=0,4405	1,73 [0,42; 7,10] p=0,4458	1,60% [-2,50%; 5,80%] p=0,4413
Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7029					
Nicht asiatisch	13/171 (7,6%)	5/177 (2,8%)	2,83 [0,99; 8,12] p=0,0445	2,69 [0,98; 7,39] p=0,0547	4,80% [0,10%; 9,40%] p=0,0446
Asiatisch	11/248 (4,4%)	3/250 (1,2%)	3,82 [1,05; 13,87] p=0,0291	3,70 [1,04; 13,09] p=0,0427	3,20% [0,30%; 6,10%] p=0,0285
Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0702					
Weiblich	16/268 (6,0%)	2/250 (0,8%)	7,87 [1,79; 34,60] p=0,0013	7,46 [1,73; 32,13] p=0,0070	5,20% [2,10%; 8,20%] p=0,0009
Männlich	8/153 (5,2%)	6/178 (3,4%)	1,58 [0,54; 4,66] p=0,4031	1,55 [0,55; 4,37] p=0,4063	1,90% [-2,60%; 6,30%] p=0,4092
Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6804					
< 65	14/233 (6,0%)	4/237 (1,7%)	3,72 [1,21; 11,49] p=0,0148	3,56 [1,19; 10,66] p=0,0232	4,30% [0,90%; 7,80%] p=0,0145
≥ 65	10/188 (5,3%)	4/191 (2,1%)	2,63 [0,81; 8,53] p=0,0965	2,54 [0,81; 7,96] p=0,1096	3,20% [-0,60%; 7,00%] p=0,0959
Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,3778					
Ja	14/172 (8,1%)	6/173 (3,5%)	2,47 [0,93; 6,58] p=0,0638	2,35 [0,92; 5,96] p=0,0730	4,70% [-0,20%; 9,60%] p=0,0624
Nein	10/249 (4,0%)	2/255 (0,8%)	5,29 [1,15; 24,41] p=0,0175	5,12 [1,13; 23,14] p=0,0338	3,20% [0,60%; 5,90%] p=0,0176
Gefäßerkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1433					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Exon 21 L858R Substitution	13/168 (7,7%)	2/171 (1,2%)	7,09 [1,57; 31,91] p=0,0033	6,62 [1,52; 28,87] p=0,0120	6,60% [2,20%; 10,90%] p=0,0031
Exon 19 Deletion	11/253 (4,3%)	6/257 (2,3%)	1,90 [0,69; 5,22] p=0,2058	1,86 [0,70; 4,96] p=0,2134	2,00% [-1,10%; 5,10%] p=0,2057

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-187: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	24/421 (5,7%)	12/428 (2,8%)	2,12 [1,04; 4,31] p=0,0342	2,06 [1,04; 4,07] p=0,0385	2,90% [0,20%; 5,60%] p=0,0338
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7731					
< 75	21/372 (5,6%)	10/376 (2,7%)	2,19 [1,02; 4,72] p=0,0407	2,12 [1,01; 4,45] p=0,0460	3,00% [0,10%; 5,80%] p=0,0403
≥ 75	3/49 (6,1%)	2/52 (3,8%)	1,63 [0,26; 10,20] p=0,6000	1,59 [0,28; 9,13] p=0,6018	2,30% [-6,20%; 10,80%] p=0,6000
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5975					
< 80	21/369 (5,7%)	11/367 (3,0%)	1,95 [0,93; 4,11] p=0,0734	1,90 [0,93; 3,88] p=0,0788	2,70% [-0,20%; 5,60%] p=0,0723
≥ 80	3/52 (5,8%)	1/61 (1,6%)	3,67 [0,37; 36,44] p=0,2384	3,52 [0,38; 32,82] p=0,2694	4,10% [-3,00%; 11,20%] p=0,2538
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6852					
1	18/283 (6,4%)	8/279 (2,9%)	2,30 [0,98; 5,38] p=0,0489	2,22 [0,98; 5,02] p=0,0557	3,50% [0,00%; 6,90%] p=0,0474
0	6/138 (4,3%)	4/149 (2,7%)	1,65 [0,46; 5,97] p=0,4435	1,62 [0,47; 5,62] p=0,4474	1,70% [-2,60%; 5,90%] p=0,4462
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9668					
Nein	16/292 (5,5%)	8/294 (2,7%)	2,07 [0,87; 4,92] p=0,0923	2,01 [0,88; 4,63] p=0,0996	2,80% [-0,40%; 6,00%] p=0,0916

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ja	8/129 (6,2%)	4/134 (3,0%)	2,15 [0,63; 7,32] p=0,2123	2,08 [0,64; 6,73] p=0,2228	3,20% [-1,80%; 8,30%] p=0,2130
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6510					
Asiatisch	16/248 (6,5%)	7/250 (2,8%)	2,39 [0,97; 5,92] p=0,0525	2,30 [0,96; 5,50] p=0,0602	3,70% [0,00%; 7,30%] p=0,0517
Nicht asiatisch	8/171 (4,7%)	5/177 (2,8%)	1,69 [0,54; 5,27] p=0,3627	1,66 [0,55; 4,96] p=0,3676	1,90% [-2,10%; 5,90%] p=0,3634
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3785					
Weiblich	13/268 (4,9%)	4/250 (1,6%)	3,13 [1,01; 9,75] p=0,0382	3,03 [1,00; 9,18] p=0,0496	3,30% [0,20%; 6,30%] p=0,0340
Männlich	11/153 (7,2%)	8/178 (4,5%)	1,65 [0,65; 4,20] p=0,2940	1,60 [0,66; 3,88] p=0,2980	2,70% [-2,40%; 7,80%] p=0,3004
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,3454					
≥ 65	14/188 (7,4%)	5/191 (2,6%)	2,99 [1,06; 8,48] p=0,0315	2,85 [1,04; 7,74] p=0,0407	4,80% [0,40%; 9,20%] p=0,0308
< 65	10/233 (4,3%)	7/237 (3,0%)	1,47 [0,55; 3,94] p=0,4377	1,45 [0,56; 3,75] p=0,4401	1,30% [-2,00%; 4,70%] p=0,4376
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,1618					
Ja	14/172 (8,1%)	4/173 (2,3%)	3,74 [1,21; 11,61] p=0,0151	3,52 [1,18; 10,48] p=0,0238	5,80% [1,20%; 10,50%] p=0,0142
Nein	10/249 (4,0%)	8/255 (3,1%)	1,29 [0,50; 3,33] p=0,5954	1,28 [0,51; 3,19] p=0,5961	0,90% [-2,40%; 4,10%] p=0,5955
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6271					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Exon 19 Deletion	16/253 (6,3%)	7/257 (2,7%)	2,41 [0,97; 5,96] p=0,0503	2,32 [0,97; 5,55] p=0,0580	3,60% [0,00%; 7,20%] p=0,0499
Exon 21 L858R Substitution	8/168 (4,8%)	5/171 (2,9%)	1,66 [0,53; 5,18] p=0,3790	1,63 [0,54; 4,88] p=0,3835	1,80% [-2,30%; 5,90%] p=0,3787

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-188: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	129/421 (30,6%)	7/428 (1,6%)	26,89 [12,30; 58,80] p<0,0001	18,81 [8,89; 39,80] p<0,0001	29,00% [24,50%; 33,60%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0227					
< 75	118/372 (31,7%)	4/376 (1,1%)	43,20 [15,75; 118,52] p<0,0001	29,82 [11,12; 79,93] p<0,0001	30,70% [25,80%; 35,50%] p<0,0001
≥ 75	11/49 (22,4%)	3/52 (5,8%)	4,73 [1,23; 18,15] p=0,0158	3,89 [1,15; 13,12] p=0,0285	16,70% [3,40%; 30,00%] p=0,0139
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9985					
< 80	113/369 (30,6%)	6/367 (1,6%)	26,56 [11,50; 61,31] p<0,0001	18,73 [8,35; 42,03] p<0,0001	29,00% [24,10%; 33,90%] p<0,0001
≥ 80	16/52 (30,8%)	1/61 (1,6%)	26,67 [3,39; 209,67] p<0,0001	18,77 [2,58; 136,78] p=0,0038	29,10% [16,20%; 42,10%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2633					
Nein	87/292 (29,8%)	6/294 (2,0%)	20,37 [8,74; 47,49] p<0,0001	14,60 [6,49; 32,86] p<0,0001	27,80% [22,30%; 33,20%] p<0,0001
Ja	42/129 (32,6%)	1/134 (0,7%)	64,21 [8,68; 475,14] p<0,0001	43,63 [6,09; 312,33] p=0,0002	31,80% [23,60%; 40,00%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6778					
1	85/283 (30,0%)	5/279 (1,8%)	23,52 [9,37; 59,05] p<0,0001	16,76 [6,91; 40,67] p<0,0001	28,20% [22,70%; 33,80%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	44/138 (31,9%)	2/149 (1,3%)	34,40 [8,15; 145,28] p<0,0001	23,75 [5,87; 96,13] p<0,0001	30,50% [22,50%; 38,50%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6367					
Exon 19 Deletion	81/253 (32,0%)	5/257 (1,9%)	23,73 [9,42; 59,78] p<0,0001	16,46 [6,78; 39,93] p<0,0001	30,10% [24,10%; 36,10%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	48/168 (28,6%)	2/171 (1,2%)	33,80 [8,06; 141,76] p<0,0001	24,43 [6,03; 98,90] p<0,0001	27,40% [20,40%; 34,40%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0961					
< 65	78/233 (33,5%)	2/237 (0,8%)	59,13 [14,32; 244,17] p<0,0001	39,67 [9,86; 159,56] p<0,0001	32,60% [26,50%; 38,80%] p<0,0001
≥ 65	51/188 (27,1%)	5/191 (2,6%)	13,85 [5,38; 35,62] p<0,0001	10,36 [4,23; 25,39] p<0,0001	24,50% [17,80%; 31,30%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3869					
Weiblich	78/268 (29,1%)	5/250 (2,0%)	20,12 [7,99; 50,67] p<0,0001	14,55 [5,99; 35,35] p<0,0001	27,10% [21,40%; 32,80%] p<0,0001
Männlich	51/153 (33,3%)	2/178 (1,1%)	44,00 [10,49; 184,55] p<0,0001	29,67 [7,34; 119,85] p<0,0001	32,20% [24,60%; 39,80%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,1278					
Nein	74/249 (29,7%)	2/255 (0,8%)	53,49 [12,96; 220,78] p<0,0001	37,89 [9,40; 152,68] p<0,0001	28,90% [23,20%; 34,70%] p<0,0001
Ja	55/172 (32,0%)	5/173 (2,9%)	15,79 [6,14; 40,66] p<0,0001	11,06 [4,54; 26,96] p<0,0001	29,10% [21,70%; 36,50%] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1025					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asiatisch	73/248 (29,4%)	6/250 (2,4%)	16,96 [7,22; 39,88] p<0,0001	12,26 [5,44; 27,67] p<0,0001	27,00% [21,10%; 33,00%] p<0,0001
Nicht asiatisch	55/171 (32,2%)	1/177 (0,6%)	83,45 [11,39; 611,41] p<0,0001	56,93 [7,97; 406,80] p<0,0001	31,60% [24,50%; 38,70%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-189: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	116/421 (27,6%)	43/428 (10,0%)	3,39 [2,32; 4,96] p<0,0001	2,75 [1,99; 3,79] p<0,0001	17,60% [12,40%; 22,70%] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8672					
< 75	94/372 (25,3%)	34/376 (9,0%)	3,40 [2,23; 5,19] p<0,0001	2,79 [1,94; 4,03] p<0,0001	16,20% [10,90%; 21,50%] p<0,0001
≥ 75	22/49 (44,9%)	9/52 (17,3%)	3,89 [1,56; 9,70] p=0,0028	2,59 [1,33; 5,07] p=0,0053	27,60% [10,30%; 44,90%] p=0,0018
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1753					
< 80	98/369 (26,6%)	39/367 (10,6%)	3,04 [2,03; 4,56] p<0,0001	2,50 [1,78; 3,52] p<0,0001	15,90% [10,40%; 21,40%] p<0,0001
≥ 80	18/52 (34,6%)	4/61 (6,6%)	7,54 [2,36; 24,15] p=0,0002	5,28 [1,91; 14,61] p=0,0014	28,10% [13,70%; 42,40%] p=0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8004					
Nein	82/292 (28,1%)	31/294 (10,5%)	3,31 [2,11; 5,20] p<0,0001	2,66 [1,82; 3,90] p<0,0001	17,50% [11,30%; 23,80%] p<0,0001
Ja	34/129 (26,4%)	12/134 (9,0%)	3,64 [1,79; 7,41] p=0,0002	2,94 [1,60; 5,43] p=0,0005	17,40% [8,40%; 26,40%] p=0,0002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5564					
1	83/283 (29,3%)	32/279 (11,5%)	3,20 [2,05; 5,02] p<0,0001	2,56 [1,76; 3,71] p<0,0001	17,90% [11,40%; 24,30%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	33/138 (23,9%)	11/149 (7,4%)	3,94 [1,90; 8,17] p=0,0001	3,24 [1,71; 6,16] p=0,0003	16,50% [8,30%; 24,80%] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2578					
Exon 19 Deletion	71/253 (28,1%)	22/257 (8,6%)	4,17 [2,49; 6,98] p<0,0001	3,28 [2,10; 5,12] p<0,0001	19,50% [13,00%; 26,00%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	45/168 (26,8%)	21/171 (12,3%)	2,61 [1,48; 4,62] p=0,0008	2,18 [1,36; 3,50] p=0,0012	14,50% [6,20%; 22,80%] p=0,0006
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8937					
< 65	58/233 (24,9%)	21/237 (8,9%)	3,41 [1,99; 5,83] p<0,0001	2,81 [1,76; 4,47] p<0,0001	16,00% [9,40%; 22,70%] p<0,0001
≥ 65	58/188 (30,9%)	22/191 (11,5%)	3,43 [1,99; 5,89] p<0,0001	2,68 [1,71; 4,19] p<0,0001	19,30% [11,30%; 27,30%] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0386					
Weiblich	76/268 (28,4%)	18/250 (7,2%)	5,10 [2,95; 8,83] p<0,0001	3,94 [2,43; 6,39] p<0,0001	21,20% [14,90%; 27,40%] p<0,0001
Männlich	40/153 (26,1%)	25/178 (14,0%)	2,17 [1,24; 3,78] p=0,0058	1,86 [1,19; 2,92] p=0,0069	12,10% [3,50%; 20,70%] p=0,0060
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0805					
Nein	74/249 (29,7%)	21/255 (8,2%)	4,71 [2,79; 7,95] p<0,0001	3,61 [2,30; 5,67] p<0,0001	21,50% [14,90%; 28,10%] p<0,0001
Ja	42/172 (24,4%)	22/173 (12,7%)	2,22 [1,26; 3,91] p=0,0052	1,92 [1,20; 3,07] p=0,0066	11,70% [3,60%; 19,80%] p=0,0047
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0913					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asiatisch	59/248 (23,8%)	28/250 (11,2%)	2,48 [1,52; 4,04] p=0,0002	2,12 [1,40; 3,21] p=0,0004	12,60% [6,00%; 19,20%] p=0,0002
Nicht asiatisch	57/171 (33,3%)	15/177 (8,5%)	5,40 [2,91; 10,01] p<0,0001	3,93 [2,32; 6,67] p<0,0001	24,90% [16,70%; 33,00%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-190: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	39/421 (9,3%)	18/428 (4,2%)	2,35 [1,32; 4,19] p=0,0030	2,22 [1,29; 3,81] p=0,0039	5,10% [1,70%; 8,50%] p=0,0029
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2663					
< 75	35/372 (9,4%)	14/376 (3,7%)	2,69 [1,42; 5,08] p=0,0017	2,53 [1,38; 4,62] p=0,0026	5,70% [2,20%; 9,20%] p=0,0016
≥ 75	4/49 (8,2%)	4/52 (7,7%)	1,07 [0,25; 4,52] p=0,9305	1,06 [0,28; 4,01] p=0,9302	0,50% [-10,10%; 11,00%] p=0,9303
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3348					
< 80	35/369 (9,5%)	14/367 (3,8%)	2,64 [1,40; 5,00] p=0,0020	2,49 [1,36; 4,54] p=0,0031	5,70% [2,10%; 9,20%] p=0,0019
≥ 80	4/52 (7,7%)	4/61 (6,6%)	1,19 [0,28; 5,00] p=0,8154	1,17 [0,31; 4,46] p=0,8148	1,10% [-8,40%; 10,70%] p=0,8157
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7434					
Nein	29/292 (9,9%)	14/294 (4,8%)	2,21 [1,14; 4,26] p=0,0165	2,09 [1,13; 3,87] p=0,0195	5,20% [1,00%; 9,40%] p=0,0160
Ja	10/129 (7,8%)	4/134 (3,0%)	2,73 [0,83; 8,94] p=0,0858	2,60 [0,83; 8,07] p=0,0991	4,80% [-0,70%; 10,20%] p=0,0859
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1431					
1	30/283 (10,6%)	10/279 (3,6%)	3,19 [1,53; 6,66] p=0,0012	2,96 [1,47; 5,93] p=0,0023	7,00% [2,80%; 11,20%] p=0,0011

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	9/138 (6,5%)	8/149 (5,4%)	1,23 [0,46; 3,28] p=0,6799	1,22 [0,48; 3,06] p=0,6799	1,20% [-4,30%; 6,60%] p=0,6804
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,3169					
Exon 19 Deletion	25/253 (9,9%)	9/257 (3,5%)	3,02 [1,38; 6,61] p=0,0039	2,82 [1,34; 5,92] p=0,0061	6,40% [2,10%; 10,70%] p=0,0037
Exon 21 L858R Substitution	14/168 (8,3%)	9/171 (5,3%)	1,64 [0,69; 3,89] p=0,2618	1,58 [0,70; 3,56] p=0,2661	3,10% [-2,30%; 8,40%] p=0,2611
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4252					
≥ 65	28/188 (14,9%)	11/191 (5,8%)	2,86 [1,38; 5,94] p=0,0035	2,59 [1,33; 5,04] p=0,0053	9,10% [3,10%; 15,20%] p=0,0032
< 65	11/233 (4,7%)	7/237 (3,0%)	1,63 [0,62; 4,28] p=0,3187	1,60 [0,63; 4,05] p=0,3230	1,80% [-1,70%; 5,20%] p=0,3185
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2108					
Weiblich	30/268 (11,2%)	10/250 (4,0%)	3,02 [1,45; 6,33] p=0,0022	2,80 [1,40; 5,61] p=0,0037	7,20% [2,70%; 11,70%] p=0,0017
Männlich	9/153 (5,9%)	8/178 (4,5%)	1,33 [0,50; 3,53] p=0,5690	1,31 [0,52; 3,31] p=0,5696	1,40% [-3,40%; 6,20%] p=0,5719
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5070					
Nein	20/249 (8,0%)	11/255 (4,3%)	1,94 [0,91; 4,13] p=0,0827	1,86 [0,91; 3,81] p=0,0882	3,70% [-0,50%; 7,90%] p=0,0825
Ja	19/172 (11,0%)	7/173 (4,0%)	2,94 [1,21; 7,20] p=0,0139	2,73 [1,18; 6,33] p=0,0192	7,00% [1,50%; 12,50%] p=0,0131
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9652					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asiatisch	20/248 (8,1%)	9/250 (3,6%)	2,35 [1,05; 5,27] p=0,0336	2,24 [1,04; 4,82] p=0,0393	4,50% [0,40%; 8,60%] p=0,0329
Nicht asiatisch	19/171 (11,1%)	9/177 (5,1%)	2,33 [1,02; 5,31] p=0,0391	2,19 [1,02; 4,70] p=0,0451	6,00% [0,30%; 11,70%] p=0,0388

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-191: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	39/421 (9,3%)	21/428 (4,9%)	1,98 [1,14; 3,44] p=0,0137	1,89 [1,13; 3,15] p=0,0157	4,30% [0,90%; 7,80%] p=0,0133
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4699					
< 75	33/372 (8,9%)	16/376 (4,3%)	2,19 [1,18; 4,05] p=0,0108	2,08 [1,17; 3,72] p=0,0130	4,60% [1,10%; 8,20%] p=0,0105
≥ 75	6/49 (12,2%)	5/52 (9,6%)	1,31 [0,37; 4,61] p=0,6731	1,27 [0,41; 3,91] p=0,6725	2,60% [-9,60%; 14,80%] p=0,6723
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1145					
< 80	30/369 (8,1%)	19/367 (5,2%)	1,62 [0,90; 2,94] p=0,1083	1,57 [0,90; 2,74] p=0,1117	3,00% [-0,60%; 6,50%] p=0,1073
≥ 80	9/52 (17,3%)	2/61 (3,3%)	6,17 [1,27; 30,03] p=0,0125	5,28 [1,19; 23,35] p=0,0283	14,00% [2,80%; 25,20%] p=0,0142
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2440					
Nein	30/292 (10,3%)	13/294 (4,4%)	2,48 [1,26; 4,85] p=0,0066	2,32 [1,24; 4,36] p=0,0088	5,90% [1,70%; 10,10%] p=0,0063
Ja	9/129 (7,0%)	8/134 (6,0%)	1,18 [0,44; 3,16] p=0,7405	1,17 [0,47; 2,94] p=0,7403	1,00% [-4,90%; 7,00%] p=0,7403

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9031					
1	28/283 (9,9%)	15/279 (5,4%)	1,93 [1,01; 3,70] p=0,0441	1,84 [1,00; 3,37] p=0,0481	4,50% [0,10%; 8,90%] p=0,0428
0	11/138 (8,0%)	6/149 (4,0%)	2,06 [0,74; 5,74] p=0,1580	1,98 [0,75; 5,21] p=0,1665	3,90% [-1,60%; 9,50%] p=0,1608
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7838					
Exon 21 L858R Substitution	20/168 (11,9%)	10/171 (5,8%)	2,18 [0,99; 4,80] p=0,0500	2,04 [0,98; 4,22] p=0,0559	6,10% [0,00%; 12,10%] p=0,0490
Exon 19 Deletion	19/253 (7,5%)	11/257 (4,3%)	1,82 [0,85; 3,90] p=0,1215	1,75 [0,85; 3,61] p=0,1269	3,20% [-0,90%; 7,30%] p=0,1210
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4387					
≥ 65	24/188 (12,8%)	15/191 (7,9%)	1,72 [0,87; 3,39] p=0,1160	1,63 [0,88; 3,00] p=0,1202	4,90% [-1,20%; 11,00%] p=0,1149
< 65	15/233 (6,4%)	6/237 (2,5%)	2,65 [1,01; 6,95] p=0,0406	2,54 [1,00; 6,44] p=0,0490	3,90% [0,20%; 7,60%] p=0,0402
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9441					
Weiblich	24/268 (9,0%)	12/250 (4,8%)	1,95 [0,95; 3,99] p=0,0634	1,87 [0,95; 3,65] p=0,0686	4,20% [-0,20%; 8,50%] p=0,0597
Männlich	15/153 (9,8%)	9/178 (5,1%)	2,04 [0,87; 4,81] p=0,0973	1,94 [0,87; 4,30] p=0,1037	4,70% [-1,00%; 10,50%] p=0,1029
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6693					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ja	21/172 (12,2%)	10/173 (5,8%)	2,27 [1,03; 4,97] p=0,0371	2,11 [1,02; 4,35] p=0,0426	6,40% [0,40%; 12,40%] p=0,0358
Nein	18/249 (7,2%)	11/255 (4,3%)	1,73 [0,80; 3,74] p=0,1604	1,68 [0,81; 3,48] p=0,1654	2,90% [-1,20%; 7,00%] p=0,1603
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9524					
Asiatisch	21/248 (8,5%)	11/250 (4,4%)	2,01 [0,95; 4,26] p=0,0644	1,92 [0,95; 3,91] p=0,0699	4,10% [-0,20%; 8,40%] p=0,0636
Nicht asiatisch	18/171 (10,5%)	10/177 (5,6%)	1,97 [0,88; 4,39] p=0,0950	1,86 [0,89; 3,92] p=0,1011	4,90% [-0,80%; 10,60%] p=0,0948
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-192: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/421 (14,7%)	31/428 (7,2%)	2,23 [1,41; 3,52] p=0,0005	2,03 [1,35; 3,04] p=0,0007	7,40% [3,30%; 11,60%] p=0,0004
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5077					
< 75	52/372 (14,0%)	24/376 (6,4%)	2,38 [1,44; 3,96] p=0,0006	2,19 [1,38; 3,48] p=0,0009	7,60% [3,30%; 11,90%] p=0,0005
≥ 75	10/49 (20,4%)	7/52 (13,5%)	1,65 [0,57; 4,74] p=0,3535	1,52 [0,63; 3,67] p=0,3560	6,90% [-7,70%; 21,60%] p=0,3513
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1688					
< 80	56/369 (15,2%)	30/367 (8,2%)	2,01 [1,26; 3,21] p=0,0031	1,86 [1,22; 2,82] p=0,0038	7,00% [2,40%; 11,60%] p=0,0029
≥ 80	6/52 (11,5%)	1/61 (1,6%)	7,83 [0,91; 67,29] p=0,0303	7,04 [0,88; 56,59] p=0,0665	9,90% [0,60%; 19,10%] p=0,0359
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0174					
Nein	46/292 (15,8%)	15/294 (5,1%)	3,48 [1,90; 6,38] p<0,0001	3,09 [1,76; 5,40] p<0,0001	10,70% [5,80%; 15,50%] p<0,0001
Ja	16/129 (12,4%)	16/134 (11,9%)	1,04 [0,50; 2,19] p=0,9088	1,04 [0,54; 1,99] p=0,9086	0,50% [-7,40%; 8,40%] p=0,9086
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9923					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	47/283 (16,6%)	23/279 (8,2%)	2,22 [1,31; 3,76] p=0,0027	2,02 [1,26; 3,23] p=0,0035	8,40% [3,00%; 13,80%] p=0,0024
0	15/138 (10,9%)	8/149 (5,4%)	2,15 [0,88; 5,24] p=0,0869	2,02 [0,89; 4,63] p=0,0943	5,50% [-0,80%; 11,80%] p=0,0885
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7728					
Exon 19 Deletion	32/253 (12,6%)	15/257 (5,8%)	2,34 [1,23; 4,43] p=0,0079	2,17 [1,20; 3,90] p=0,0100	6,80% [1,80%; 11,80%] p=0,0076
Exon 21 L858R Substitution	30/168 (17,9%)	16/171 (9,4%)	2,11 [1,10; 4,03] p=0,0225	1,91 [1,08; 3,37] p=0,0258	8,50% [1,20%; 15,80%] p=0,0216
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7693					
≥ 65	36/188 (19,1%)	17/191 (8,9%)	2,42 [1,31; 4,49] p=0,0041	2,15 [1,25; 3,69] p=0,0055	10,20% [3,30%; 17,20%] p=0,0037
< 65	26/233 (11,2%)	14/237 (5,9%)	2,00 [1,02; 3,94] p=0,0416	1,89 [1,01; 3,53] p=0,0457	5,30% [0,20%; 10,30%] p=0,0409
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3103					
Weiblich	42/268 (15,7%)	16/250 (6,4%)	2,72 [1,49; 4,97] p=0,0008	2,45 [1,41; 4,24] p=0,0014	9,30% [4,00%; 14,60%] p=0,0006
Männlich	20/153 (13,1%)	15/178 (8,4%)	1,63 [0,81; 3,32] p=0,1713	1,55 [0,82; 2,92] p=0,1744	4,60% [-2,10%; 11,40%] p=0,1756
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9158					
Nein	31/249 (12,4%)	16/255 (6,3%)	2,12 [1,13; 3,99] p=0,0173	1,98 [1,11; 3,54] p=0,0200	6,20% [1,10%; 11,20%] p=0,0169

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ja	31/172 (18,0%)	15/173 (8,7%)	2,32 [1,20; 4,47] p=0,0107	2,08 [1,17; 3,71] p=0,0133	9,40% [2,20%; 16,50%] p=0,0100
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4079					
Asiatisch	43/248 (17,3%)	19/250 (7,6%)	2,55 [1,44; 4,52] p=0,0010	2,28 [1,37; 3,80] p=0,0015	9,70% [4,00%; 15,50%] p=0,0009
Nicht asiatisch	18/171 (10,5%)	12/177 (6,8%)	1,62 [0,75; 3,47] p=0,2138	1,55 [0,77; 3,13] p=0,2177	3,70% [-2,20%; 9,70%] p=0,2137
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-193: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Signifikante SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	46/421 (10,9%)	7/428 (1,6%)	7,36 [3,30; 16,44] p<0,0001	6,69 [3,06; 14,62] p<0,0001	9,30% [6,10%; 12,60%] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,9144					
< 75	39/372 (10,5%)	6/376 (1,6%)	7,22 [3,02; 17,28] p<0,0001	6,57 [2,81; 15,33] p<0,0001	8,90% [5,50%; 12,20%] p<0,0001
≥ 75	7/49 (14,3%)	1/52 (1,9%)	8,50 [1,00; 71,86] p=0,0221	7,43 [0,95; 58,20] p=0,0562	12,40% [1,90%; 22,80%] p=0,0208
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5684					
< 80	33/369 (8,9%)	4/367 (1,1%)	8,91 [3,12; 25,43] p<0,0001	8,21 [2,94; 22,93] p<0,0001	7,90% [4,80%; 11,00%] p<0,0001
≥ 80	13/52 (25,0%)	3/61 (4,9%)	6,44 [1,72; 24,11] p=0,0024	5,08 [1,53; 16,87] p=0,0079	20,10% [7,10%; 33,00%] p=0,0024
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3945					
Nein	34/292 (11,6%)	4/294 (1,4%)	9,55 [3,35; 27,29] p<0,0001	8,56 [3,08; 23,81] p<0,0001	10,30% [6,40%; 14,20%] p<0,0001
Ja	12/129 (9,3%)	3/134 (2,2%)	4,48 [1,23; 16,26] p=0,0137	4,16 [1,20; 14,38] p=0,0246	7,10% [1,50%; 12,70%] p=0,0135

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,2140					
1	32/283 (11,3%)	3/279 (1,1%)	11,73 [3,55; 38,78] p<0,0001	10,52 [3,26; 33,94] p<0,0001	10,20% [6,30%; 14,10%] p<0,0001
0	14/138 (10,1%)	4/149 (2,7%)	4,09 [1,31; 12,76] p=0,0093	3,78 [1,27; 11,20] p=0,0165	7,50% [1,80%; 13,10%] p=0,0099
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0102					
Exon 19 Deletion	36/253 (14,2%)	2/257 (0,8%)	21,15 [5,04; 88,86] p<0,0001	18,28 [4,45; 75,14] p<0,0001	13,50% [9,00%; 17,90%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	10/168 (6,0%)	5/171 (2,9%)	2,10 [0,70; 6,28] p=0,1758	2,04 [0,71; 5,83] p=0,1855	3,00% [-1,40%; 7,40%] p=0,1753
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9742					
≥ 65	26/188 (13,8%)	4/191 (2,1%)	7,50 [2,56; 21,95] p<0,0001	6,60 [2,35; 18,56] p=0,0003	11,70% [6,40%; 17,10%] p<0,0001
< 65	20/233 (8,6%)	3/237 (1,3%)	7,32 [2,15; 25,00] p=0,0002	6,78 [2,04; 22,51] p=0,0018	7,30% [3,40%; 11,20%] p=0,0002
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6550					
Weiblich	38/268 (14,2%)	5/250 (2,0%)	8,10 [3,13; 20,93] p<0,0001	7,09 [2,84; 17,73] p<0,0001	12,20% [7,70%; 16,70%] p<0,0001
Männlich	8/153 (5,2%)	2/178 (1,1%)	4,86 [1,01; 23,22] p=0,0298	4,65 [1,00; 21,59] p=0,0495	4,10% [0,30%; 8,00%] p=0,0367
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5556					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	25/249 (10,0%)	3/255 (1,2%)	9,38 [2,79; 31,47] p<0,0001	8,53 [2,61; 27,91] p=0,0004	8,90% [4,90%; 12,80%] p<0,0001
Ja	21/172 (12,2%)	4/173 (2,3%)	5,88 [1,97; 17,50] p=0,0004	5,28 [1,85; 15,06] p=0,0019	9,90% [4,50%; 15,30%] p=0,0003
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5776					
Nicht asiatisch	31/171 (18,1%)	4/177 (2,3%)	9,58 [3,30; 27,78] p<0,0001	8,02 [2,89; 22,24] p<0,0001	15,90% [9,70%; 22,00%] p<0,0001
Asiatisch	15/248 (6,0%)	3/250 (1,2%)	5,30 [1,51; 18,55] p=0,0038	5,04 [1,48; 17,19] p=0,0098	4,80% [1,60%; 8,10%] p=0,0036
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-194: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/421 (14,7%)	39/428 (9,1%)	1,73 [1,13; 2,65] p=0,0113	1,62 [1,11; 2,36] p=0,0122	5,60% [1,30%; 10,00%] p=0,0110
Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1624					
< 75	54/372 (14,5%)	37/376 (9,8%)	1,56 [1,00; 2,43] p=0,0506	1,48 [1,00; 2,19] p=0,0525	4,70% [0,00%; 9,40%] p=0,0501
≥ 75	8/49 (16,3%)	2/52 (3,8%)	4,88 [0,98; 24,25] p=0,0368	4,25 [0,95; 19,02] p=0,0588	12,50% [0,90%; 24,10%] p=0,0349
Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8731					
< 80	53/369 (14,4%)	32/367 (8,7%)	1,76 [1,10; 2,79] p=0,0167	1,65 [1,09; 2,49] p=0,0182	5,60% [1,00%; 10,20%] p=0,0161
≥ 80	9/52 (17,3%)	7/61 (11,5%)	1,61 [0,56; 4,69] p=0,3776	1,51 [0,60; 3,77] p=0,3791	5,80% [-7,20%; 18,90%] p=0,3802
Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5402					
Nein	43/292 (14,7%)	29/294 (9,9%)	1,58 [0,95; 2,61] p=0,0733	1,49 [0,96; 2,32] p=0,0757	4,90% [-0,40%; 10,20%] p=0,0724
Ja	19/129 (14,7%)	10/134 (7,5%)	2,14 [0,95; 4,80] p=0,0605	1,97 [0,95; 4,08] p=0,0666	7,30% [-0,30%; 14,80%] p=0,0597
Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8687					
1	42/283 (14,8%)	25/279 (9,0%)	1,77 [1,05; 3,00] p=0,0316	1,66 [1,04; 2,64] p=0,0341	5,90% [0,60%; 11,20%] p=0,0305

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	20/138 (14,5%)	14/149 (9,4%)	1,63 [0,79; 3,38] p=0,1827	1,54 [0,81; 2,93] p=0,1862	5,10% [-2,40%; 12,60%] p=0,1836
Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,3023					
Exon 19 Deletion	35/253 (13,8%)	26/257 (10,1%)	1,43 [0,83; 2,45] p=0,1963	1,37 [0,85; 2,20] p=0,1983	3,70% [-1,90%; 9,30%] p=0,1956
Exon 21 L858R Substitution	27/168 (16,1%)	13/171 (7,6%)	2,33 [1,16; 4,68] p=0,0158	2,11 [1,13; 3,96] p=0,0192	8,50% [1,60%; 15,30%] p=0,0151
Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,5315					
< 65	31/233 (13,3%)	22/237 (9,3%)	1,50 [0,84; 2,68] p=0,1686	1,43 [0,86; 2,40] p=0,1712	4,00% [-1,70%; 9,70%] p=0,1678
≥ 65	31/188 (16,5%)	17/191 (8,9%)	2,02 [1,08; 3,79] p=0,0265	1,85 [1,06; 3,23] p=0,0298	7,60% [0,90%; 14,30%] p=0,0257
Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4331					
Weiblich	40/268 (14,9%)	20/250 (8,0%)	2,02 [1,14; 3,56] p=0,0139	1,87 [1,12; 3,10] p=0,0162	6,90% [1,50%; 12,40%] p=0,0125
Männlich	22/153 (14,4%)	19/178 (10,7%)	1,41 [0,73; 2,71] p=0,3084	1,35 [0,76; 2,39] p=0,3094	3,70% [-3,50%; 10,90%] p=0,3115
Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7640					
Nein	35/249 (14,1%)	21/255 (8,2%)	1,82 [1,03; 3,23] p=0,0378	1,71 [1,02; 2,85] p=0,0407	5,80% [0,30%; 11,30%] p=0,0373
Ja	27/172 (15,7%)	18/173 (10,4%)	1,60 [0,85; 3,04] p=0,1450	1,51 [0,86; 2,63] p=0,1484	5,30% [-1,80%; 12,40%] p=0,1434
Untersuchungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5554					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nicht asiatisch	33/171 (19,3%)	19/177 (10,7%)	1,99 [1,08; 3,66] p=0,0253	1,80 [1,06; 3,04] p=0,0282	8,60% [1,10%; 16,00%] p=0,0246
Asiatisch	28/248 (11,3%)	20/250 (8,0%)	1,46 [0,80; 2,67] p=0,2140	1,41 [0,82; 2,44] p=0,2164	3,30% [-1,90%; 8,50%] p=0,2131

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-195: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Gefäßerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gefäßerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	33/421 (7,8%)	19/428 (4,4%)	1,82 [1,02; 3,26] p=0,0376	1,77 [1,02; 3,06] p=0,0415	3,40% [0,20%; 6,70%] p=0,0388
Gefäßerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4154					
< 75	27/372 (7,3%)	17/376 (4,5%)	1,65 [0,89; 3,09] p=0,1120	1,60 [0,89; 2,90] p=0,1157	2,70% [-0,60%; 6,10%] p=0,1115
≥ 75	6/49 (12,2%)	2/52 (3,8%)	3,49 [0,67; 18,19] p=0,1201	3,18 [0,67; 15,03] p=0,1436	8,40% [-2,20%; 19,00%] p=0,1191
Gefäßerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6132					
< 80	25/369 (6,8%)	15/367 (4,1%)	1,71 [0,88; 3,29] p=0,1080	1,66 [0,89; 3,09] p=0,1122	2,70% [-0,60%; 6,00%] p=0,1069
≥ 80	8/52 (15,4%)	4/61 (6,6%)	2,59 [0,73; 9,16] p=0,1307	2,35 [0,75; 7,35] p=0,1432	8,80% [-2,80%; 20,40%] p=0,1361
Gefäßerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7220					
Nein	23/292 (7,9%)	14/294 (4,8%)	1,71 [0,86; 3,39] p=0,1214	1,65 [0,87; 3,15] p=0,1258	3,10% [-0,80%; 7,00%] p=0,1206
Ja	10/129 (7,8%)	5/134 (3,7%)	2,17 [0,72; 6,53] p=0,1607	2,08 [0,73; 5,91] p=0,1706	4,00% [-1,60%; 9,60%] p=0,1609
Gefäßerkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5695					
1	24/283 (8,5%)	12/279 (4,3%)	2,06 [1,01; 4,21] p=0,0432	1,97 [1,01; 3,87] p=0,0480	4,20% [0,20%; 8,20%] p=0,0418

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	9/138 (6,5%)	7/149 (4,7%)	1,42 [0,51; 3,91] p=0,5018	1,39 [0,53; 3,63] p=0,5032	1,80% [-3,50%; 7,20%] p=0,5032
Gefäßkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,3209					
Exon 19 Deletion	18/253 (7,1%)	13/257 (5,1%)	1,44 [0,69; 3,00] p=0,3317	1,41 [0,70; 2,81] p=0,3339	2,10% [-2,10%; 6,20%] p=0,3313
Exon 21 L858R Substitution	15/168 (8,9%)	6/171 (3,5%)	2,70 [1,02; 7,13] p=0,0388	2,54 [1,01; 6,40] p=0,0472	5,40% [0,30%; 10,50%] p=0,0380
Gefäßkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7313					
≥ 65	19/188 (10,1%)	10/191 (5,2%)	2,04 [0,92; 4,50] p=0,0749	1,93 [0,92; 4,04] p=0,0810	4,90% [-0,50%; 10,20%] p=0,0739
< 65	14/233 (6,0%)	9/237 (3,8%)	1,62 [0,69; 3,82] p=0,2671	1,58 [0,70; 3,58] p=0,2714	2,20% [-1,70%; 6,10%] p=0,2668
Gefäßkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0906					
Weiblich	25/268 (9,3%)	9/250 (3,6%)	2,75 [1,26; 6,03] p=0,0086	2,59 [1,23; 5,44] p=0,0119	5,70% [1,60%; 9,90%] p=0,0072
Männlich	8/153 (5,2%)	10/178 (5,6%)	0,93 [0,36; 2,41] p=0,8765	0,93 [0,38; 2,30] p=0,8763	-0,40% [-5,30%; 4,50%] p=0,8760
Gefäßkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4581					
Nein	19/249 (7,6%)	9/255 (3,5%)	2,26 [1,00; 5,09] p=0,0447	2,16 [1,00; 4,69] p=0,0508	4,10% [0,10%; 8,10%] p=0,0445
Ja	14/172 (8,1%)	10/173 (5,8%)	1,44 [0,62; 3,35] p=0,3898	1,41 [0,64; 3,08] p=0,3919	2,40% [-3,00%; 7,70%] p=0,3888
Gefäßkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5740					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nicht asiatisch	18/171 (10,5%)	12/177 (6,8%)	1,62 [0,75; 3,47] p=0,2138	1,55 [0,77; 3,13] p=0,2177	3,70% [-2,20%; 9,70%] p=0,2137
Asiatisch	15/248 (6,0%)	7/250 (2,8%)	2,23 [0,90; 5,58] p=0,0781	2,16 [0,90; 5,21] p=0,0862	3,20% [-0,40%; 6,90%] p=0,0772

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

Signifikante PT

Anhang 4-G Tabelle 4-196: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ausschlag (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	265/421 (62,9%)	134/428 (31,3%)	3,71 [2,79; 4,94] p<0,0001	2,01 [1,71; 2,35] p<0,0001	31,60% [25,20%; 38,00%] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,3715					
< 75	237/372 (63,7%)	123/376 (32,7%)	3,61 [2,67; 4,88] p<0,0001	1,95 [1,65; 2,29] p<0,0001	31,00% [24,20%; 37,80%] p<0,0001
≥ 75	28/49 (57,1%)	11/52 (21,2%)	4,97 [2,08; 11,90] p=0,0002	2,70 [1,51; 4,82] p=0,0008	36,00% [18,20%; 53,70%] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7353					
< 80	232/369 (62,9%)	113/367 (30,8%)	3,81 [2,80; 5,17] p<0,0001	2,04 [1,72; 2,43] p<0,0001	32,10% [25,30%; 38,90%] p<0,0001
≥ 80	33/52 (63,5%)	21/61 (34,4%)	3,31 [1,53; 7,17] p=0,0022	1,84 [1,23; 2,76] p=0,0029	29,00% [11,30%; 46,70%] p=0,0013
Ausschlag (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4125					
Nein	179/292 (61,3%)	95/294 (32,3%)	3,32 [2,36; 4,66] p<0,0001	1,90 [1,57; 2,29] p<0,0001	29,00% [21,30%; 36,70%] p<0,0001
Ja	86/129 (66,7%)	39/134 (29,1%)	4,87 [2,89; 8,21] p<0,0001	2,29 [1,71; 3,06] p<0,0001	37,60% [26,40%; 48,80%] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3512					
1	182/283 (64,3%)	83/279 (29,7%)	4,25 [2,99; 6,06] p<0,0001	2,16 [1,77; 2,64] p<0,0001	34,60% [26,80%; 42,30%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	83/138 (60,1%)	51/149 (34,2%)	2,90 [1,79; 4,69] p<0,0001	1,76 [1,35; 2,28] p<0,0001	25,90% [14,70%; 37,10%] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7547					
Weiblich	164/268 (61,2%)	78/250 (31,2%)	3,48 [2,42; 5,00] p<0,0001	1,96 [1,59; 2,41] p<0,0001	30,00% [21,80%; 38,20%] p<0,0001
Männlich	101/153 (66,0%)	56/178 (31,5%)	4,23 [2,67; 6,71] p<0,0001	2,10 [1,64; 2,68] p<0,0001	34,60% [24,40%; 44,70%] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6474					
Exon 19 Deletion	154/253 (60,9%)	81/257 (31,5%)	3,38 [2,35; 4,87] p<0,0001	1,93 [1,57; 2,37] p<0,0001	29,40% [21,10%; 37,60%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	111/168 (66,1%)	53/171 (31,0%)	4,34 [2,75; 6,83] p<0,0001	2,13 [1,66; 2,73] p<0,0001	35,10% [25,10%; 45,00%] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4360					
Nein	156/249 (62,7%)	74/255 (29,0%)	4,10 [2,83; 5,96] p<0,0001	2,16 [1,74; 2,68] p<0,0001	33,60% [25,40%; 41,80%] p<0,0001
Ja	109/172 (63,4%)	60/173 (34,7%)	3,26 [2,10; 5,06] p<0,0001	1,83 [1,45; 2,31] p<0,0001	28,70% [18,60%; 38,80%] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6314					
Asiatisch	160/248 (64,5%)	84/250 (33,6%)	3,59 [2,48; 5,20] p<0,0001	1,92 [1,58; 2,34] p<0,0001	30,90% [22,60%; 39,30%] p<0,0001
Nicht asiatisch	103/171 (60,2%)	50/177 (28,2%)	3,85 [2,46; 6,02] p<0,0001	2,13 [1,64; 2,78] p<0,0001	32,00% [22,10%; 41,90%] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,5743					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	158/233 (67,8%)	76/237 (32,1%)	4,46 [3,03; 6,57] p<0,0001	2,12 [1,72; 2,60] p<0,0001	35,70% [27,30%; 44,20%] p<0,0001
≥ 65	107/188 (56,9%)	58/191 (30,4%)	3,03 [1,99; 4,62] p<0,0001	1,87 [1,46; 2,40] p<0,0001	26,50% [16,90%; 36,20%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-197: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	127/421 (30,2%)	55/428 (12,9%)	2,96 [2,08; 4,21] p<0,0001	2,34 [1,76; 3,11] p<0,0001	17,30% [11,90%; 22,70%] p<0,0001
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5630					
< 75	119/372 (32,0%)	50/376 (13,3%)	3,07 [2,12; 4,43] p<0,0001	2,41 [1,79; 3,24] p<0,0001	18,70% [12,80%; 24,50%] p<0,0001
≥ 75	8/49 (16,3%)	5/52 (9,6%)	1,83 [0,56; 6,05] p=0,3165	1,70 [0,60; 4,84] p=0,3216	6,70% [-6,40%; 19,80%] p=0,3149
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1480					
< 80	108/369 (29,3%)	50/367 (13,6%)	2,62 [1,81; 3,81] p<0,0001	2,15 [1,59; 2,91] p<0,0001	15,60% [9,80%; 21,50%] p<0,0001
≥ 80	19/52 (36,5%)	5/61 (8,2%)	6,45 [2,20; 18,89] p=0,0003	4,46 [1,79; 11,11] p=0,0013	28,30% [13,60%; 43,10%] p=0,0002
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3961					
Nein	78/292 (26,7%)	37/294 (12,6%)	2,53 [1,65; 3,90] p<0,0001	2,12 [1,49; 3,03] p<0,0001	14,10% [7,80%; 20,50%] p<0,0001
Ja	49/129 (38,0%)	18/134 (13,4%)	3,95 [2,14; 7,27] p<0,0001	2,83 [1,74; 4,58] p<0,0001	24,60% [14,40%; 34,70%] p<0,0001
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8573					
1	68/283 (24,0%)	29/279 (10,4%)	2,73 [1,70; 4,37] p<0,0001	2,31 [1,55; 3,46] p<0,0001	13,60% [7,50%; 19,80%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	59/138 (42,8%)	26/149 (17,4%)	3,53 [2,06; 6,07] p<0,0001	2,45 [1,64; 3,65] p<0,0001	25,30% [15,00%; 35,60%] p<0,0001
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5090					
Weiblich	76/268 (28,4%)	27/250 (10,8%)	3,27 [2,02; 5,28] p<0,0001	2,63 [1,75; 3,93] p<0,0001	17,60% [10,90%; 24,20%] p<0,0001
Männlich	51/153 (33,3%)	28/178 (15,7%)	2,68 [1,58; 4,53] p=0,0002	2,12 [1,41; 3,18] p=0,0003	17,60% [8,40%; 26,80%] p=0,0002
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4873					
Exon 19 Deletion	92/253 (36,4%)	37/257 (14,4%)	3,40 [2,21; 5,24] p<0,0001	2,53 [1,80; 3,55] p<0,0001	22,00% [14,60%; 29,30%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	35/168 (20,8%)	18/171 (10,5%)	2,24 [1,21; 4,13] p=0,0091	1,98 [1,17; 3,35] p=0,0111	10,30% [2,60%; 18,00%] p=0,0085
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8445					
Nein	76/249 (30,5%)	34/255 (13,3%)	2,85 [1,82; 4,48] p<0,0001	2,29 [1,59; 3,30] p<0,0001	17,20% [10,10%; 24,30%] p<0,0001
Ja	51/172 (29,7%)	21/173 (12,1%)	3,05 [1,74; 5,35] p<0,0001	2,44 [1,54; 3,88] p=0,0002	17,50% [9,10%; 25,90%] p<0,0001
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3198					
Asiatisch	74/248 (29,8%)	36/250 (14,4%)	2,53 [1,62; 3,95] p<0,0001	2,07 [1,45; 2,96] p<0,0001	15,40% [8,30%; 22,60%] p<0,0001
Nicht asiatisch	53/171 (31,0%)	19/177 (10,7%)	3,73 [2,10; 6,64] p<0,0001	2,89 [1,79; 4,67] p<0,0001	20,30% [12,00%; 28,60%] p<0,0001
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8211					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	83/233 (35,6%)	35/237 (14,8%)	3,19 [2,04; 5,00] p<0,0001	2,41 [1,70; 3,43] p<0,0001	20,90% [13,20%; 28,50%] p<0,0001
≥ 65	44/188 (23,4%)	20/191 (10,5%)	2,61 [1,47; 4,63] p=0,0008	2,23 [1,37; 3,64] p=0,0013	12,90% [5,50%; 20,40%] p=0,0007

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-198: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Pruritus (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	103/421 (24,5%)	74/428 (17,3%)	1,54 [1,10; 2,14] p=0,0106	1,41 [1,08; 1,84] p=0,0116	7,10% [1,60%; 12,60%] p=0,0108
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6758					
< 75	93/372 (25,0%)	65/376 (17,3%)	1,59 [1,12; 2,28] p=0,0098	1,45 [1,09; 1,92] p=0,0105	7,70% [1,90%; 13,50%] p=0,0095
≥ 75	10/49 (20,4%)	9/52 (17,3%)	1,23 [0,45; 3,33] p=0,6917	1,18 [0,52; 2,65] p=0,6907	3,10% [-12,20%; 18,40%] p=0,6906
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3098					
< 80	87/369 (23,6%)	65/367 (17,7%)	1,43 [1,00; 2,06] p=0,0495	1,33 [1,00; 1,77] p=0,0507	5,90% [0,00%; 11,70%] p=0,0487
≥ 80	16/52 (30,8%)	9/61 (14,8%)	2,57 [1,02; 6,45] p=0,0418	2,08 [1,01; 4,32] p=0,0479	16,00% [0,60%; 31,40%] p=0,0413
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0649					
Nein	70/292 (24,0%)	59/294 (20,1%)	1,26 [0,85; 1,86] p=0,2544	1,20 [0,88; 1,62] p=0,2551	3,90% [-2,80%; 10,60%] p=0,2536
Ja	33/129 (25,6%)	15/134 (11,2%)	2,73 [1,40; 5,31] p=0,0026	2,29 [1,30; 4,00] p=0,0038	14,40% [5,20%; 23,60%] p=0,0022
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,2208					
1	66/283 (23,3%)	39/279 (14,0%)	1,87 [1,21; 2,90] p=0,0045	1,67 [1,16; 2,39] p=0,0053	9,30% [3,00%; 15,70%] p=0,0042

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	37/138 (26,8%)	35/149 (23,5%)	1,19 [0,70; 2,04] p=0,5174	1,14 [0,77; 1,70] p=0,5169	3,30% [-6,70%; 13,40%] p=0,5170
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9461					
Weiblich	71/268 (26,5%)	47/250 (18,8%)	1,56 [1,02; 2,36] p=0,0372	1,41 [1,02; 1,95] p=0,0391	7,70% [0,50%; 14,90%] p=0,0354
Männlich	32/153 (20,9%)	27/178 (15,2%)	1,48 [0,84; 2,60] p=0,1739	1,38 [0,87; 2,19] p=0,1751	5,70% [-2,60%; 14,10%] p=0,1761
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1093					
Exon 19 Deletion	68/253 (26,9%)	40/257 (15,6%)	1,99 [1,29; 3,09] p=0,0018	1,73 [1,22; 2,45] p=0,0022	11,30% [4,30%; 18,30%] p=0,0016
Exon 21 L858R Substitution	35/168 (20,8%)	34/171 (19,9%)	1,06 [0,63; 1,80] p=0,8282	1,05 [0,69; 1,60] p=0,8280	1,00% [-7,60%; 9,50%] p=0,8280
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7364					
Nein	62/249 (24,9%)	43/255 (16,9%)	1,64 [1,06; 2,53] p=0,0265	1,48 [1,04; 2,09] p=0,0280	8,00% [1,00%; 15,10%] p=0,0259
Ja	41/172 (23,8%)	31/173 (17,9%)	1,43 [0,85; 2,42] p=0,1768	1,33 [0,88; 2,02] p=0,1788	5,90% [-2,60%; 14,50%] p=0,1752
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0017					
Asiatisch	55/248 (22,2%)	56/250 (22,4%)	0,99 [0,65; 1,51] p=0,9525	0,99 [0,71; 1,37] p=0,9524	-0,20% [-7,50%; 7,10%] p=0,9524
Nicht asiatisch	48/171 (28,1%)	18/177 (10,2%)	3,45 [1,91; 6,22] p<0,0001	2,76 [1,68; 4,55] p<0,0001	17,90% [9,80%; 26,00%] p<0,0001
Pruritus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,2801					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	64/233 (27,5%)	40/237 (16,9%)	1,86 [1,20; 2,91] p=0,0057	1,63 [1,15; 2,31] p=0,0066	10,60% [3,10%; 18,00%] p=0,0054
≥ 65	39/188 (20,7%)	34/191 (17,8%)	1,21 [0,72; 2,02] p=0,4681	1,17 [0,77; 1,76] p=0,4682	2,90% [-5,00%; 10,90%] p=0,4674

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-199: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hautfissuren (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	41/421 (9,7%)	23/428 (5,4%)	1,95 [1,14; 3,33] p=0,0136	1,83 [1,12; 2,97] p=0,0152	4,40% [0,90%; 7,90%] p=0,0134
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2765					
< 75	39/372 (10,5%)	20/376 (5,3%)	2,08 [1,19; 3,65] p=0,0088	1,97 [1,17; 3,31] p=0,0105	5,20% [1,30%; 9,00%] p=0,0086
≥ 75	2/49 (4,1%)	3/52 (5,8%)	0,69 [0,11; 4,35] p=0,6974	0,71 [0,12; 4,06] p=0,6977	-1,70% [-10,10%; 6,70%] p=0,6944
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0212					
< 80	36/369 (9,8%)	23/367 (6,3%)	1,62 [0,94; 2,79] p=0,0816	1,56 [0,94; 2,57] p=0,0845	3,50% [-0,40%; 7,40%] p=0,0806
≥ 80	5/52 (9,6%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [1,60%; 17,60%] p=0,0187
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9656					
Nein	29/292 (9,9%)	16/294 (5,4%)	1,92 [1,02; 3,61] p=0,0414	1,82 [1,01; 3,29] p=0,0451	4,50% [0,20%; 8,80%] p=0,0407
Ja	12/129 (9,3%)	7/134 (5,2%)	1,86 [0,71; 4,89] p=0,2024	1,78 [0,72; 4,38] p=0,2090	4,10% [-2,20%; 10,30%] p=0,2024
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4856					
1	24/283 (8,5%)	15/279 (5,4%)	1,63 [0,84; 3,18] p=0,1480	1,58 [0,85; 2,94] p=0,1520	3,10% [-1,10%; 7,30%] p=0,1463

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	17/138 (12,3%)	8/149 (5,4%)	2,48 [1,03; 5,94] p=0,0373	2,29 [1,02; 5,15] p=0,0439	6,90% [0,40%; 13,50%] p=0,0381
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6149					
Weiblich	34/268 (12,7%)	17/250 (6,8%)	1,99 [1,08; 3,66] p=0,0248	1,87 [1,07; 3,25] p=0,0280	5,90% [0,80%; 10,90%] p=0,0226
Männlich	7/153 (4,6%)	6/178 (3,4%)	1,37 [0,45; 4,18] p=0,5744	1,36 [0,47; 3,95] p=0,5753	1,20% [-3,00%; 5,40%] p=0,5778
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7332					
Exon 19 Deletion	25/253 (9,9%)	15/257 (5,8%)	1,77 [0,91; 3,44] p=0,0897	1,69 [0,91; 3,13] p=0,0940	4,00% [-0,60%; 8,70%] p=0,0890
Exon 21 L858R Substitution	16/168 (9,5%)	8/171 (4,7%)	2,15 [0,89; 5,16] p=0,0825	2,04 [0,90; 4,63] p=0,0899	4,80% [-0,60%; 10,30%] p=0,0815
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8488					
Nein	24/249 (9,6%)	13/255 (5,1%)	1,99 [0,99; 3,99] p=0,0509	1,89 [0,98; 3,63] p=0,0555	4,50% [0,00%; 9,10%] p=0,0506
Ja	17/172 (9,9%)	10/173 (5,8%)	1,79 [0,79; 4,03] p=0,1565	1,71 [0,81; 3,63] p=0,1621	4,10% [-1,60%; 9,80%] p=0,1550
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4772					
Nicht asiatisch	30/171 (17,5%)	15/177 (8,5%)	2,30 [1,19; 4,44] p=0,0118	2,07 [1,16; 3,71] p=0,0144	9,10% [2,00%; 16,10%] p=0,0114
Asiatisch	11/248 (4,4%)	8/250 (3,2%)	1,40 [0,56; 3,55] p=0,4722	1,39 [0,57; 3,39] p=0,4739	1,20% [-2,10%; 4,60%] p=0,4718
Hautfissuren (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4754					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	23/233 (9,9%)	15/237 (6,3%)	1,62 [0,82; 3,19] p=0,1595	1,56 [0,83; 2,91] p=0,1633	3,50% [-1,40%; 8,50%] p=0,1588
≥ 65	18/188 (9,6%)	8/191 (4,2%)	2,42 [1,03; 5,72] p=0,0383	2,29 [1,02; 5,13] p=0,0449	5,40% [0,30%; 10,50%] p=0,0375

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-200: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hautulkus (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hautulkus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	29/421 (6,9%)	2/428 (0,5%)	16,05 [3,77; 68,23] p<0,0001	14,64 [3,55; 60,39] p=0,0002	6,40% [3,90%; 8,90%] p<0,0001
Hautulkus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1914					
< 75	26/372 (7,0%)	1/376 (0,3%)	28,18 [3,80; 208,77] p<0,0001	26,28 [3,58; 192,66] p=0,0013	6,70% [4,10%; 9,40%] p<0,0001
≥ 75	3/49 (6,1%)	1/52 (1,9%)	3,33 [0,33; 33,11] p=0,2819	3,18 [0,34; 29,59] p=0,3086	4,20% [-3,50%; 11,90%] p=0,2839
Hautulkus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4839					
< 80	26/369 (7,0%)	2/367 (0,5%)	13,83 [3,26; 58,73] p<0,0001	12,93 [3,09; 54,08] p=0,0005	6,50% [3,80%; 9,20%] p<0,0001
≥ 80	3/52 (5,8%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [-0,60%; 12,10%] p=0,0744
Hautulkus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6051					
Nein	20/292 (6,8%)	1/294 (0,3%)	21,54 [2,87; 161,62] p<0,0001	20,14 [2,72; 149,07] p=0,0033	6,50% [3,50%; 9,50%] p<0,0001
Ja	9/129 (7,0%)	1/134 (0,7%)	9,97 [1,25; 79,90] p=0,0084	9,35 [1,20; 72,75] p=0,0327	6,20% [1,60%; 10,90%] p=0,0084
Hautulkus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7846					
1	18/283 (6,4%)	1/279 (0,4%)	18,88 [2,50; 142,44] p<0,0001	17,75 [2,38; 132,03] p=0,0050	6,00% [3,10%; 8,90%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	11/138 (8,0%)	1/149 (0,7%)	12,82 [1,63; 100,66] p=0,0021	11,88 [1,55; 90,79] p=0,0171	7,30% [2,60%; 12,00%] p=0,0024
Hautulkus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3023					
Weiblich	25/268 (9,3%)	1/250 (0,4%)	25,62 [3,44; 190,54] p<0,0001	23,32 [3,18; 170,83] p=0,0019	8,90% [5,40%; 12,50%] p<0,0001
Männlich	4/153 (2,6%)	1/178 (0,6%)	4,75 [0,53; 42,98] p=0,1275	4,65 [0,53; 41,19] p=0,1670	2,10% [-0,70%; 4,80%] p=0,1444
Hautulkus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0809					
Exon 19 Deletion	16/253 (6,3%)	0/257 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30% [3,30%; 9,30%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	13/168 (7,7%)	2/171 (1,2%)	7,09 [1,57; 31,91] p=0,0033	6,62 [1,52; 28,87] p=0,0120	6,60% [2,20%; 10,90%] p=0,0031
Hautulkus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8775					
Nein	16/249 (6,4%)	1/255 (0,4%)	17,44 [2,29; 132,55] p=0,0002	16,39 [2,19; 122,62] p=0,0065	6,00% [2,90%; 9,20%] p=0,0002
Ja	13/172 (7,6%)	1/173 (0,6%)	14,06 [1,82; 108,73] p=0,0010	13,08 [1,73; 98,86] p=0,0127	7,00% [2,90%; 11,10%] p=0,0009
Hautulkus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8730					
Nicht asiatisch	16/171 (9,4%)	1/177 (0,6%)	18,17 [2,38; 138,58] p=0,0001	16,56 [2,22; 123,52] p=0,0062	8,80% [4,30%; 13,30%] p=0,0001
Asiatisch	13/248 (5,2%)	1/250 (0,4%)	13,77 [1,79; 106,12] p=0,0011	13,10 [1,73; 99,42] p=0,0128	4,80% [2,00%; 7,70%] p=0,0010
Hautulkus (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0806					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	16/233 (6,9%)	0/237 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [3,60%; 10,10%] p<0,0001
≥ 65	13/188 (6,9%)	2/191 (1,0%)	7,02 [1,56; 31,55] p=0,0034	6,60 [1,51; 28,87] p=0,0121	5,90% [2,00%; 9,80%] p=0,0032

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-201: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	27/421 (6,4%)	9/428 (2,1%)	3,23 [1,50; 6,99] p=0,0016	3,06 [1,47; 6,40] p=0,0029	4,30% [1,60%; 7,00%] p=0,0016
Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0710					
< 75	22/372 (5,9%)	9/376 (2,4%)	2,56 [1,16; 5,64] p=0,0158	2,47 [1,15; 5,29] p=0,0200	3,50% [0,70%; 6,40%] p=0,0155
≥ 75	5/49 (10,2%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,20% [1,70%; 18,70%] p=0,0183
Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3147					
< 80	25/369 (6,8%)	7/367 (1,9%)	3,74 [1,60; 8,75] p=0,0012	3,55 [1,56; 8,11] p=0,0026	4,90% [1,90%; 7,80%] p=0,0011
≥ 80	2/52 (3,8%)	2/61 (3,3%)	1,18 [0,16; 8,68] p=0,8713	1,17 [0,17; 8,04] p=0,8709	0,60% [-6,30%; 7,40%] p=0,8715
Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5779					
Nein	18/292 (6,2%)	5/294 (1,7%)	3,80 [1,39; 10,37] p=0,0054	3,63 [1,36; 9,63] p=0,0098	4,50% [1,30%; 7,60%] p=0,0052
Ja	9/129 (7,0%)	4/134 (3,0%)	2,44 [0,73; 8,12] p=0,1362	2,34 [0,74; 7,40] p=0,1489	4,00% [-1,30%; 9,20%] p=0,1366
Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9378					
1	16/283 (5,7%)	5/279 (1,8%)	3,28 [1,19; 9,09] p=0,0159	3,15 [1,17; 8,49] p=0,0230	3,90% [0,80%; 7,00%] p=0,0149

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	11/138 (8,0%)	4/149 (2,7%)	3,14 [0,98; 10,11] p=0,0447	2,97 [0,97; 9,11] p=0,0570	5,30% [0,10%; 10,50%] p=0,0468
Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9289					
Weiblich	16/268 (6,0%)	5/250 (2,0%)	3,11 [1,12; 8,62] p=0,0222	2,98 [1,11; 8,03] p=0,0303	4,00% [0,60%; 7,30%] p=0,0193
Männlich	11/153 (7,2%)	4/178 (2,2%)	3,37 [1,05; 10,81] p=0,0314	3,20 [1,04; 9,84] p=0,0425	4,90% [0,30%; 9,60%] p=0,0367
Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6729					
Exon 19 Deletion	20/253 (7,9%)	6/257 (2,3%)	3,59 [1,42; 9,10] p=0,0043	3,39 [1,38; 8,29] p=0,0076	5,60% [1,80%; 9,40%] p=0,0041
Exon 21 L858R Substitution	7/168 (4,2%)	3/171 (1,8%)	2,44 [0,62; 9,58] p=0,1900	2,38 [0,63; 9,03] p=0,2043	2,40% [-1,20%; 6,00%] p=0,1898
Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,3202					
Nein	17/249 (6,8%)	4/255 (1,6%)	4,60 [1,52; 13,87] p=0,0032	4,35 [1,49; 12,75] p=0,0073	5,30% [1,80%; 8,70%] p=0,0031
Ja	10/172 (5,8%)	5/173 (2,9%)	2,07 [0,69; 6,20] p=0,1837	2,01 [0,70; 5,76] p=0,1931	2,90% [-1,40%; 7,20%] p=0,1823
Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4208					
Nicht asiatisch	17/171 (9,9%)	7/177 (4,0%)	2,68 [1,08; 6,64] p=0,0278	2,51 [1,07; 5,91] p=0,0345	6,00% [0,70%; 11,30%] p=0,0276
Asiatisch	10/248 (4,0%)	2/250 (0,8%)	5,21 [1,13; 24,03] p=0,0188	5,04 [1,12; 22,77] p=0,0355	3,20% [0,50%; 5,90%] p=0,0183
Ausschlag makulo-papulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9988					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	15/233 (6,4%)	5/237 (2,1%)	3,19 [1,14; 8,93] p=0,0202	3,05 [1,13; 8,26] p=0,0281	4,30% [0,70%; 8,00%] p=0,0199
≥ 65	12/188 (6,4%)	4/191 (2,1%)	3,19 [1,01; 10,07] p=0,0381	3,05 [1,00; 9,28] p=0,0498	4,30% [0,20%; 8,30%] p=0,0375

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-202: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hautläsion (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/421 (5,0%)	5/428 (1,2%)	4,57 [1,70; 12,30] p=0,0011	4,26 [1,64; 11,07] p=0,0030	3,80% [1,50%; 6,10%] p=0,0011
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5048					
< 75	16/372 (4,3%)	3/376 (0,8%)	5,59 [1,61; 19,34] p=0,0023	5,39 [1,58; 18,35] p=0,0070	3,50% [1,30%; 5,80%] p=0,0023
≥ 75	5/49 (10,2%)	2/52 (3,8%)	2,84 [0,53; 15,38] p=0,2109	2,65 [0,54; 13,04] p=0,2299	6,40% [-3,60%; 16,30%] p=0,2108
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8529					
< 80	18/369 (4,9%)	4/367 (1,1%)	4,65 [1,56; 13,89] p=0,0026	4,48 [1,53; 13,10] p=0,0062	3,80% [1,30%; 6,20%] p=0,0024
≥ 80	3/52 (5,8%)	1/61 (1,6%)	3,67 [0,37; 36,44] p=0,2384	3,52 [0,38; 32,82] p=0,2694	4,10% [-3,00%; 11,20%] p=0,2538
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0385					
Nein	13/292 (4,5%)	5/294 (1,7%)	2,69 [0,95; 7,65] p=0,0538	2,62 [0,94; 7,25] p=0,0641	2,80% [0,00%; 5,50%] p=0,0532
Ja	8/129 (6,2%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,20% [2,00%; 10,40%] p=0,0035
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3826					
1	17/283 (6,0%)	3/279 (1,1%)	5,88 [1,70; 20,30] p=0,0016	5,59 [1,66; 18,85] p=0,0056	4,90% [1,90%; 8,00%] p=0,0014

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	4/138 (2,9%)	2/149 (1,3%)	2,19 [0,40; 12,17] p=0,3580	2,16 [0,40; 11,60] p=0,3695	1,60% [-1,80%; 4,90%] p=0,3631
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7107					
Weiblich	16/268 (6,0%)	4/250 (1,6%)	3,90 [1,29; 11,84] p=0,0100	3,73 [1,26; 11,01] p=0,0171	4,40% [1,10%; 7,60%] p=0,0081
Männlich	5/153 (3,3%)	1/178 (0,6%)	5,98 [0,69; 51,75] p=0,0662	5,82 [0,69; 49,25] p=0,1062	2,70% [-0,30%; 5,70%] p=0,0794
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7564					
Exon 19 Deletion	11/253 (4,3%)	3/257 (1,2%)	3,85 [1,06; 13,96] p=0,0281	3,73 [1,05; 13,19] p=0,0416	3,20% [0,30%; 6,00%] p=0,0279
Exon 21 L858R Substitution	10/168 (6,0%)	2/171 (1,2%)	5,35 [1,15; 24,79] p=0,0174	5,09 [1,13; 22,88] p=0,0339	4,80% [0,90%; 8,70%] p=0,0169
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,3188					
Ja	12/172 (7,0%)	4/173 (2,3%)	3,17 [1,00; 10,03] p=0,0397	3,02 [0,99; 9,17] p=0,0515	4,70% [0,20%; 9,10%] p=0,0385
Nein	9/249 (3,6%)	1/255 (0,4%)	9,53 [1,20; 75,75] p=0,0096	9,22 [1,18; 72,21] p=0,0345	3,20% [0,80%; 5,70%] p=0,0097
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2121					
Nicht asiatisch	18/171 (10,5%)	3/177 (1,7%)	6,82 [1,97; 23,61] p=0,0006	6,21 [1,86; 20,70] p=0,0030	8,80% [3,90%; 13,80%] p=0,0005
Asiatisch	3/248 (1,2%)	2/250 (0,8%)	1,52 [0,25; 9,17] p=0,6469	1,51 [0,26; 8,97] p=0,6490	0,40% [-1,30%; 2,20%] p=0,6468
Hautläsion (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9064					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	12/188 (6,4%)	3/191 (1,6%)	4,27 [1,19; 15,39] p=0,0164	4,06 [1,17; 14,17] p=0,0278	4,80% [0,90%; 8,70%] p=0,0160
< 65	9/233 (3,9%)	2/237 (0,8%)	4,72 [1,01; 22,09] p=0,0306	4,58 [1,00; 20,96] p=0,0501	3,00% [0,30%; 5,80%] p=0,0305

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-203: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Akne (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	19/421 (4,5%)	7/428 (1,6%)	2,81 [1,17; 6,75] p=0,0159	2,74 [1,16; 6,47] p=0,0213	2,90% [0,50%; 5,20%] p=0,0159
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4135					
< 75	18/372 (4,8%)	7/376 (1,9%)	2,68 [1,11; 6,50] p=0,0236	2,60 [1,10; 6,15] p=0,0297	3,00% [0,40%; 5,60%] p=0,0234
≥ 75	1/49 (2,0%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-1,90%; 6,00%] p=0,3123
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2202					
< 80	17/369 (4,6%)	7/367 (1,9%)	2,48 [1,02; 6,06] p=0,0394	2,42 [1,01; 5,75] p=0,0465	2,70% [0,10%; 5,30%] p=0,0384
≥ 80	2/52 (3,8%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 9,10%] p=0,1492
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6708					
Nein	15/292 (5,1%)	6/294 (2,0%)	2,60 [0,99; 6,79] p=0,0440	2,52 [0,99; 6,40] p=0,0524	3,10% [0,10%; 6,10%] p=0,0434
Ja	4/129 (3,1%)	1/134 (0,7%)	4,26 [0,47; 38,60] p=0,1630	4,16 [0,47; 36,68] p=0,1999	2,40% [-1,00%; 5,70%] p=0,1655
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5300					
1	16/283 (5,7%)	5/279 (1,8%)	3,28 [1,19; 9,09] p=0,0159	3,15 [1,17; 8,49] p=0,0230	3,90% [0,80%; 7,00%] p=0,0149

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	3/138 (2,2%)	2/149 (1,3%)	1,63 [0,27; 9,93] p=0,5912	1,62 [0,28; 9,55] p=0,5943	0,80% [-2,20%; 3,90%] p=0,5937
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3817					
Weiblich	14/268 (5,2%)	6/250 (2,4%)	2,24 [0,85; 5,93] p=0,0958	2,18 [0,85; 5,58] p=0,1051	2,80% [-0,40%; 6,10%] p=0,0906
Männlich	5/153 (3,3%)	1/178 (0,6%)	5,98 [0,69; 51,75] p=0,0662	5,82 [0,69; 49,25] p=0,1062	2,70% [-0,30%; 5,70%] p=0,0794
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0650					
Exon 21 L858R Substitution	10/168 (6,0%)	1/171 (0,6%)	10,76 [1,36; 85,01] p=0,0054	10,18 [1,32; 78,64] p=0,0261	5,40% [1,60%; 9,10%] p=0,0051
Exon 19 Deletion	9/253 (3,6%)	6/257 (2,3%)	1,54 [0,54; 4,40] p=0,4143	1,52 [0,55; 4,22] p=0,4176	1,20% [-1,70%; 4,20%] p=0,4143
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0074					
Nein	10/249 (4,0%)	7/255 (2,7%)	1,48 [0,56; 3,96] p=0,4299	1,46 [0,57; 3,78] p=0,4324	1,30% [-1,90%; 4,40%] p=0,4301
Ja	9/172 (5,2%)	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20% [1,90%; 8,60%] p=0,0021
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2353					
Asiatisch	12/248 (4,8%)	6/250 (2,4%)	2,07 [0,76; 5,60] p=0,1453	2,02 [0,77; 5,29] p=0,1540	2,40% [-0,80%; 5,70%] p=0,1445
Nicht asiatisch	7/171 (4,1%)	1/177 (0,6%)	7,51 [0,91; 61,72] p=0,0283	7,25 [0,90; 58,27] p=0,0626	3,50% [0,40%; 6,70%] p=0,0290
Akne (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6922					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	12/233 (5,2%)	5/237 (2,1%)	2,52 [0,87; 7,27] p=0,0779	2,44 [0,87; 6,82] p=0,0887	3,00% [-0,30%; 6,40%] p=0,0776
≥ 65	7/188 (3,7%)	2/191 (1,0%)	3,65 [0,75; 17,83] p=0,0875	3,56 [0,75; 16,90] p=0,1106	2,70% [-0,40%; 5,70%] p=0,0872

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-204: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Erythem (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erythem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	18/421 (4,3%)	4/428 (0,9%)	4,92 [1,63; 14,89] p=0,0021	4,58 [1,56; 13,47] p=0,0056	3,30% [1,20%; 5,40%] p=0,0021
Erythem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1045					
< 75	16/372 (4,3%)	2/376 (0,5%)	8,40 [1,92; 36,81] p=0,0008	8,09 [1,87; 34,92] p=0,0051	3,80% [1,60%; 6,00%] p=0,0007
≥ 75	2/49 (4,1%)	2/52 (3,8%)	1,06 [0,14; 7,86] p=0,9519	1,06 [0,15; 7,24] p=0,9516	0,20% [-7,40%; 7,90%] p=0,9517
Erythem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1251					
< 80	16/369 (4,3%)	2/367 (0,5%)	8,27 [1,89; 36,24] p=0,0009	7,96 [1,84; 34,36] p=0,0055	3,80% [1,60%; 6,00%] p=0,0008
≥ 80	2/52 (3,8%)	2/61 (3,3%)	1,18 [0,16; 8,68] p=0,8713	1,17 [0,17; 8,04] p=0,8709	0,60% [-6,30%; 7,40%] p=0,8715
Erythem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7052					
Nein	11/292 (3,8%)	2/294 (0,7%)	5,71 [1,26; 26,02] p=0,0113	5,54 [1,24; 24,77] p=0,0251	3,10% [0,70%; 5,50%] p=0,0109
Ja	7/129 (5,4%)	2/134 (1,5%)	3,79 [0,77; 18,58] p=0,0800	3,64 [0,77; 17,18] p=0,1032	3,90% [-0,50%; 8,30%] p=0,0808
Erythem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1461					
1	12/283 (4,2%)	1/279 (0,4%)	12,31 [1,59; 95,32] p=0,0022	11,83 [1,55; 90,37] p=0,0172	3,90% [1,40%; 6,30%] p=0,0019

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	6/138 (4,3%)	3/149 (2,0%)	2,21 [0,54; 9,02] p=0,2577	2,16 [0,55; 8,47] p=0,2695	2,30% [-1,70%; 6,40%] p=0,2623
Erythem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3717					
Weiblich	14/268 (5,2%)	2/250 (0,8%)	6,83 [1,54; 30,38] p=0,0037	6,53 [1,50; 28,44] p=0,0124	4,40% [1,50%; 7,30%] p=0,0026
Männlich	4/153 (2,6%)	2/178 (1,1%)	2,36 [0,43; 13,08] p=0,3115	2,33 [0,43; 12,53] p=0,3255	1,50% [-1,50%; 4,50%] p=0,3244
Erythem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,8389					
Exon 21 L858R Substitution	10/168 (6,0%)	2/171 (1,2%)	5,35 [1,15; 24,79] p=0,0174	5,09 [1,13; 22,88] p=0,0339	4,80% [0,90%; 8,70%] p=0,0169
Exon 19 Deletion	8/253 (3,2%)	2/257 (0,8%)	4,16 [0,88; 19,80] p=0,0524	4,06 [0,87; 18,95] p=0,0743	2,40% [0,00%; 4,80%] p=0,0524
Erythem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0824					
Ja	13/172 (7,6%)	1/173 (0,6%)	14,06 [1,82; 108,73] p=0,0010	13,08 [1,73; 98,86] p=0,0127	7,00% [2,90%; 11,10%] p=0,0009
Nein	5/249 (2,0%)	3/255 (1,2%)	1,72 [0,41; 7,28] p=0,4556	1,71 [0,41; 7,07] p=0,4608	0,80% [-1,40%; 3,00%] p=0,4563
Erythem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1324					
Nicht asiatisch	13/171 (7,6%)	4/177 (2,3%)	3,56 [1,14; 11,14] p=0,0210	3,36 [1,12; 10,11] p=0,0308	5,30% [0,80%; 9,90%] p=0,0210
Asiatisch	5/248 (2,0%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [0,30%; 3,80%] p=0,0239
Erythem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4627					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	10/188 (5,3%)	3/191 (1,6%)	3,52 [0,95; 13,00] p=0,0453	3,39 [0,95; 12,11] p=0,0607	3,70% [0,10%; 7,40%] p=0,0447
< 65	8/233 (3,4%)	1/237 (0,4%)	8,39 [1,04; 67,63] p=0,0173	8,14 [1,03; 64,55] p=0,0472	3,00% [0,50%; 5,50%] p=0,0173

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-205: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Paronychie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	291/421 (69,1%)	127/428 (29,7%)	5,37 [4,00; 7,22] p<0,0001	2,33 [1,99; 2,73] p<0,0001	39,40% [33,20%; 45,60%] p<0,0001
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5170					
< 75	260/372 (69,9%)	110/376 (29,3%)	5,61 [4,10; 7,68] p<0,0001	2,39 [2,01; 2,83] p<0,0001	40,60% [34,10%; 47,20%] p<0,0001
≥ 75	31/49 (63,3%)	17/52 (32,7%)	3,55 [1,56; 8,05] p=0,0022	1,94 [1,24; 3,02] p=0,0036	30,60% [12,00%; 49,10%] p=0,0012
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7178					
< 80	258/369 (69,9%)	112/367 (30,5%)	5,29 [3,86; 7,25] p<0,0001	2,29 [1,94; 2,71] p<0,0001	39,40% [32,80%; 46,00%] p<0,0001
≥ 80	33/52 (63,5%)	15/61 (24,6%)	5,33 [2,37; 11,99] p<0,0001	2,58 [1,59; 4,19] p=0,0001	38,90% [21,90%; 55,80%] p<0,0001
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4739					
Nein	212/292 (72,6%)	96/294 (32,7%)	5,47 [3,83; 7,79] p<0,0001	2,22 [1,86; 2,66] p<0,0001	39,90% [32,50%; 47,40%] p<0,0001
Ja	79/129 (61,2%)	31/134 (23,1%)	5,25 [3,07; 8,97] p<0,0001	2,65 [1,89; 3,71] p<0,0001	38,10% [27,10%; 49,10%] p<0,0001
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9960					
1	185/283 (65,4%)	78/279 (28,0%)	4,87 [3,40; 6,96] p<0,0001	2,34 [1,90; 2,88] p<0,0001	37,40% [29,80%; 45,10%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	106/138 (76,8%)	49/149 (32,9%)	6,76 [4,01; 11,40] p<0,0001	2,34 [1,82; 2,99] p<0,0001	43,90% [33,60%; 54,20%] p<0,0001
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1328					
Weiblich	194/268 (72,4%)	88/250 (35,2%)	4,83 [3,32; 7,01] p<0,0001	2,06 [1,71; 2,47] p<0,0001	37,20% [29,20%; 45,20%] p<0,0001
Männlich	97/153 (63,4%)	39/178 (21,9%)	6,17 [3,81; 10,02] p<0,0001	2,89 [2,14; 3,92] p<0,0001	41,50% [31,70%; 51,20%] p<0,0001
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,3350					
Exon 19 Deletion	182/253 (71,9%)	73/257 (28,4%)	6,46 [4,39; 9,50] p<0,0001	2,53 [2,06; 3,12] p<0,0001	43,50% [35,70%; 51,30%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	109/168 (64,9%)	54/171 (31,6%)	4,00 [2,55; 6,29] p<0,0001	2,06 [1,60; 2,63] p<0,0001	33,30% [23,30%; 43,30%] p<0,0001
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4782					
Nein	169/249 (67,9%)	79/255 (31,0%)	4,71 [3,23; 6,85] p<0,0001	2,19 [1,79; 2,68] p<0,0001	36,90% [28,80%; 45,00%] p<0,0001
Ja	122/172 (70,9%)	48/173 (27,7%)	6,35 [3,98; 10,15] p<0,0001	2,56 [1,97; 3,31] p<0,0001	43,20% [33,70%; 52,70%] p<0,0001
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5986					
Asiatisch	185/248 (74,6%)	83/250 (33,2%)	5,91 [4,01; 8,71] p<0,0001	2,25 [1,86; 2,72] p<0,0001	41,40% [33,40%; 49,40%] p<0,0001
Nicht asiatisch	105/171 (61,4%)	43/177 (24,3%)	4,96 [3,13; 7,86] p<0,0001	2,53 [1,90; 3,36] p<0,0001	37,10% [27,50%; 46,80%] p<0,0001
Paronychie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0164					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	181/233 (77,7%)	63/237 (26,6%)	9,61 [6,30; 14,66] p<0,0001	2,92 [2,34; 3,65] p<0,0001	51,10% [43,30%; 58,90%] p<0,0001
≥ 65	110/188 (58,5%)	64/191 (33,5%)	2,80 [1,84; 4,25] p<0,0001	1,75 [1,38; 2,21] p<0,0001	25,00% [15,30%; 34,70%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-206: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Konjunktivitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	49/421 (11,6%)	9/428 (2,1%)	6,07 [2,95; 12,51] p<0,0001	5,47 [2,73; 10,97] p<0,0001	9,50% [6,10%; 12,80%] p<0,0001
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0627					
< 75	40/372 (10,8%)	9/376 (2,4%)	4,91 [2,35; 10,28] p<0,0001	4,49 [2,21; 9,13] p<0,0001	8,40% [4,90%; 11,90%] p<0,0001
≥ 75	9/49 (18,4%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,40% [7,50%; 29,20%] p=0,0009
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0668					
< 80	41/369 (11,1%)	9/367 (2,5%)	4,97 [2,38; 10,39] p<0,0001	4,53 [2,23; 9,19] p<0,0001	8,70% [5,10%; 12,20%] p<0,0001
≥ 80	8/52 (15,4%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40% [5,60%; 25,20%] p=0,0021
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9996					
Nein	33/292 (11,3%)	6/294 (2,0%)	6,12 [2,52; 14,83] p<0,0001	5,54 [2,36; 13,02] p<0,0001	9,30% [5,30%; 13,20%] p<0,0001
Ja	16/129 (12,4%)	3/134 (2,2%)	6,18 [1,76; 21,77] p=0,0015	5,54 [1,65; 18,56] p=0,0055	10,20% [3,90%; 16,40%] p=0,0013
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1038					
1	32/283 (11,3%)	8/279 (2,9%)	4,32 [1,95; 9,55] p=0,0001	3,94 [1,85; 8,41] p=0,0004	8,40% [4,30%; 12,60%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	17/138 (12,3%)	1/149 (0,7%)	20,79 [2,73; 158,49] p<0,0001	18,36 [2,48; 136,10] p=0,0044	11,60% [6,00%; 17,30%] p<0,0001
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0746					
Weiblich	32/268 (11,9%)	8/250 (3,2%)	4,10 [1,85; 9,09] p=0,0002	3,73 [1,75; 7,94] p=0,0006	8,70% [4,30%; 13,20%] p=0,0001
Männlich	17/153 (11,1%)	1/178 (0,6%)	22,13 [2,91; 168,32] p<0,0001	19,78 [2,66; 146,90] p=0,0035	10,50% [5,40%; 15,60%] p<0,0001
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6685					
Exon 19 Deletion	29/253 (11,5%)	6/257 (2,3%)	5,42 [2,21; 13,29] p<0,0001	4,91 [2,07; 11,62] p=0,0003	9,10% [4,80%; 13,50%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	20/168 (11,9%)	3/171 (1,8%)	7,57 [2,20; 25,98] p=0,0002	6,79 [2,06; 22,41] p=0,0017	10,20% [4,90%; 15,40%] p=0,0002
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4673					
Nein	28/249 (11,2%)	4/255 (1,6%)	7,95 [2,75; 23,02] p<0,0001	7,17 [2,55; 20,14] p=0,0002	9,70% [5,50%; 13,90%] p<0,0001
Ja	21/172 (12,2%)	5/173 (2,9%)	4,67 [1,72; 12,70] p=0,0011	4,22 [1,63; 10,95] p=0,0030	9,30% [3,80%; 14,80%] p=0,0009
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8173					
Asiatisch	31/248 (12,5%)	6/250 (2,4%)	5,81 [2,38; 14,19] p<0,0001	5,21 [2,21; 12,26] p=0,0002	10,10% [5,60%; 14,60%] p<0,0001
Nicht asiatisch	18/171 (10,5%)	3/177 (1,7%)	6,82 [1,97; 23,61] p=0,0006	6,21 [1,86; 20,70] p=0,0030	8,80% [3,90%; 13,80%] p=0,0005
Konjunktivitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0027					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	28/233 (12,0%)	9/237 (3,8%)	3,46 [1,59; 7,51] p=0,0010	3,17 [1,53; 6,56] p=0,0020	8,20% [3,40%; 13,10%] p=0,0009
≥ 65	21/188 (11,2%)	0/191 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,20% [6,70%; 15,70%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-207: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Follikulitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/421 (6,7%)	7/428 (1,6%)	4,25 [1,84; 9,83] p=0,0003	4,05 [1,79; 9,18] p=0,0008	5,00% [2,30%; 7,70%] p=0,0002
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1584					
< 75	24/372 (6,5%)	7/376 (1,9%)	3,63 [1,55; 8,54] p=0,0016	3,46 [1,51; 7,94] p=0,0033	4,60% [1,70%; 7,40%] p=0,0016
≥ 75	4/49 (8,2%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,20% [0,50%; 15,80%] p=0,0369
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6512					
< 80	26/369 (7,0%)	6/367 (1,6%)	4,56 [1,85; 11,22] p=0,0003	4,31 [1,79; 10,35] p=0,0011	5,40% [2,50%; 8,30%] p=0,0003
≥ 80	2/52 (3,8%)	1/61 (1,6%)	2,40 [0,21; 27,25] p=0,4690	2,35 [0,22; 25,14] p=0,4810	2,20% [-3,90%; 8,30%] p=0,4798
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0189					
Nein	18/292 (6,2%)	7/294 (2,4%)	2,69 [1,11; 6,55] p=0,0236	2,59 [1,10; 6,11] p=0,0298	3,80% [0,50%; 7,00%] p=0,0230
Ja	10/129 (7,8%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80% [3,10%; 12,40%] p=0,0010
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9472					
1	17/283 (6,0%)	4/279 (1,4%)	4,39 [1,46; 13,23] p=0,0043	4,19 [1,43; 12,30] p=0,0091	4,60% [1,50%; 7,70%] p=0,0038

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	11/138 (8,0%)	3/149 (2,0%)	4,21 [1,15; 15,45] p=0,0194	3,96 [1,13; 13,89] p=0,0317	6,00% [0,90%; 11,00%] p=0,0208
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9266					
Weiblich	18/268 (6,7%)	4/250 (1,6%)	4,43 [1,48; 13,27] p=0,0039	4,20 [1,44; 12,23] p=0,0086	5,10% [1,70%; 8,50%] p=0,0030
Männlich	10/153 (6,5%)	3/178 (1,7%)	4,08 [1,10; 15,10] p=0,0237	3,88 [1,09; 13,84] p=0,0368	4,90% [0,50%; 9,20%] p=0,0288
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0874					
Exon 19 Deletion	18/253 (7,1%)	2/257 (0,8%)	9,77 [2,24; 42,54] p=0,0002	9,14 [2,14; 38,99] p=0,0028	6,30% [3,00%; 9,70%] p=0,0002
Exon 21 L858R Substitution	10/168 (6,0%)	5/171 (2,9%)	2,10 [0,70; 6,28] p=0,1758	2,04 [0,71; 5,83] p=0,1855	3,00% [-1,40%; 7,40%] p=0,1753
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7337					
Nein	18/249 (7,2%)	5/255 (2,0%)	3,90 [1,42; 10,66] p=0,0046	3,69 [1,39; 9,78] p=0,0087	5,30% [1,60%; 8,90%] p=0,0045
Ja	10/172 (5,8%)	2/173 (1,2%)	5,28 [1,14; 24,45] p=0,0184	5,03 [1,12; 22,62] p=0,0352	4,70% [0,80%; 8,50%] p=0,0175
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4935					
Asiatisch	20/248 (8,1%)	4/250 (1,6%)	5,39 [1,82; 16,02] p=0,0008	5,04 [1,75; 14,53] p=0,0028	6,50% [2,70%; 10,20%] p=0,0007
Nicht asiatisch	8/171 (4,7%)	3/177 (1,7%)	2,85 [0,74; 10,91] p=0,1123	2,76 [0,74; 10,23] p=0,1288	3,00% [-0,70%; 6,70%] p=0,1133
Follikulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,2302					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	15/188 (8,0%)	2/191 (1,0%)	8,19 [1,85; 36,35] p=0,0011	7,62 [1,77; 32,86] p=0,0065	6,90% [2,80%; 11,10%] p=0,0010
< 65	13/233 (5,6%)	5/237 (2,1%)	2,74 [0,96; 7,82] p=0,0503	2,65 [0,96; 7,30] p=0,0605	3,50% [0,00%; 6,90%] p=0,0499

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-208: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/421 (4,0%)	4/428 (0,9%)	4,49 [1,50; 13,49] p=0,0036	4,34 [1,47; 12,82] p=0,0078	3,10% [1,00%; 5,20%] p=0,0035
Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=1,0000					
< 75	17/372 (4,6%)	4/376 (1,1%)	4,45 [1,48; 13,36] p=0,0037	4,30 [1,46; 12,65] p=0,0081	3,50% [1,10%; 5,90%] p=0,0036
≥ 75	0/49 (0,0%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1411					
< 80	13/369 (3,5%)	4/367 (1,1%)	3,31 [1,07; 10,26] p=0,0281	3,23 [1,06; 9,82] p=0,0385	2,40% [0,30%; 4,60%] p=0,0273
≥ 80	4/52 (7,7%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [0,40%; 14,90%] p=0,0374
Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6090					
Nein	11/292 (3,8%)	2/294 (0,7%)	5,71 [1,26; 26,02] p=0,0113	5,54 [1,24; 24,77] p=0,0251	3,10% [0,70%; 5,50%] p=0,0109
Ja	6/129 (4,7%)	2/134 (1,5%)	3,22 [0,64; 16,25] p=0,1367	3,12 [0,64; 15,16] p=0,1590	3,20% [-1,00%; 7,30%] p=0,1380
Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4902					
1	12/283 (4,2%)	2/279 (0,7%)	6,13 [1,36; 27,66] p=0,0074	5,92 [1,34; 26,19] p=0,0192	3,50% [1,00%; 6,10%] p=0,0067
0	5/138 (3,6%)	2/149 (1,3%)	2,76 [0,53; 14,48] p=0,2115	2,70 [0,53; 13,69] p=0,2306	2,30% [-1,30%; 5,90%] p=0,2174

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9261					
Weiblich	9/268 (3,4%)	2/250 (0,8%)	4,31 [0,92; 20,14] p=0,0438	4,20 [0,92; 19,24] p=0,0648	2,60% [0,10%; 5,00%] p=0,0385
Männlich	8/153 (5,2%)	2/178 (1,1%)	4,86 [1,01; 23,22] p=0,0298	4,65 [1,00; 21,59] p=0,0495	4,10% [0,30%; 8,00%] p=0,0367
Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9519					
Exon 19 Deletion	13/253 (5,1%)	3/257 (1,2%)	4,59 [1,29; 16,29] p=0,0102	4,40 [1,27; 15,26] p=0,0195	4,00% [1,00%; 7,00%] p=0,0100
Exon 21 L858R Substitution	4/168 (2,4%)	1/171 (0,6%)	4,15 [0,46; 37,49] p=0,1708	4,07 [0,46; 36,05] p=0,2070	1,80% [-0,80%; 4,40%] p=0,1712
Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5496					
Nein	10/249 (4,0%)	3/255 (1,2%)	3,52 [0,96; 12,93] p=0,0446	3,41 [0,95; 12,26] p=0,0598	2,80% [0,10%; 5,60%] p=0,0449
Ja	7/172 (4,1%)	1/173 (0,6%)	7,30 [0,89; 59,96] p=0,0314	7,04 [0,88; 56,62] p=0,0665	3,50% [0,30%; 6,70%] p=0,0304
Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2929					
Nicht asiatisch	9/171 (5,3%)	1/177 (0,6%)	9,78 [1,23; 78,03] p=0,0088	9,32 [1,19; 72,75] p=0,0333	4,70% [1,20%; 8,20%] p=0,0090
Asiatisch	8/248 (3,2%)	3/250 (1,2%)	2,74 [0,72; 10,47] p=0,1244	2,69 [0,72; 10,02] p=0,1406	2,00% [-0,60%; 4,60%] p=0,1238
Ausschlag pustulös (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9499					
< 65	13/233 (5,6%)	3/237 (1,3%)	4,61 [1,30; 16,39] p=0,0100	4,41 [1,27; 15,27] p=0,0193	4,30% [1,00%; 7,60%] p=0,0098

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	4/188 (2,1%)	1/191 (0,5%)	4,13 [0,46; 37,30] p=0,1717	4,06 [0,46; 36,02] p=0,2079	1,60% [-0,70%; 3,90%] p=0,1721

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-209: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Zellulitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	23/421 (5,5%)	6/428 (1,4%)	4,08 [1,63; 10,19] p=0,0012	3,86 [1,60; 9,30] p=0,0027	4,00% [1,60%; 6,50%] p=0,0011
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5894					
< 75	17/372 (4,6%)	5/376 (1,3%)	3,55 [1,30; 9,73] p=0,0088	3,44 [1,28; 9,22] p=0,0142	3,20% [0,80%; 5,70%] p=0,0086
≥ 75	6/49 (12,2%)	1/52 (1,9%)	7,12 [0,82; 61,43] p=0,0422	6,37 [0,80; 51,00] p=0,0812	10,30% [0,40%; 20,20%] p=0,0412
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8580					
< 80	19/369 (5,1%)	5/367 (1,4%)	3,93 [1,45; 10,64] p=0,0039	3,78 [1,43; 10,02] p=0,0075	3,80% [1,20%; 6,30%] p=0,0036
≥ 80	4/52 (7,7%)	1/61 (1,6%)	5,00 [0,54; 46,22] p=0,1205	4,69 [0,54; 40,68] p=0,1607	6,10% [-1,90%; 14,00%] p=0,1338
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3561					
Nein	15/292 (5,1%)	5/294 (1,7%)	3,13 [1,12; 8,73] p=0,0221	3,02 [1,11; 8,20] p=0,0301	3,40% [0,50%; 6,40%] p=0,0216
Ja	8/129 (6,2%)	1/134 (0,7%)	8,79 [1,08; 71,33] p=0,0152	8,31 [1,05; 65,51] p=0,0444	5,50% [1,00%; 9,90%] p=0,0153
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5623					
1	15/283 (5,3%)	3/279 (1,1%)	5,15 [1,47; 17,99] p=0,0045	4,93 [1,44; 16,84] p=0,0109	4,20% [1,30%; 7,10%] p=0,0040

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	8/138 (5,8%)	3/149 (2,0%)	3,00 [0,78; 11,53] p=0,0959	2,88 [0,78; 10,63] p=0,1126	3,80% [-0,70%; 8,30%] p=0,0997
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8840					
Weiblich	12/268 (4,5%)	3/250 (1,2%)	3,86 [1,08; 13,84] p=0,0264	3,73 [1,06; 13,07] p=0,0395	3,30% [0,50%; 6,10%] p=0,0227
Männlich	11/153 (7,2%)	3/178 (1,7%)	4,52 [1,24; 16,51] p=0,0133	4,27 [1,21; 15,01] p=0,0238	5,50% [1,00%; 10,00%] p=0,0167
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,3710					
Exon 19 Deletion	15/253 (5,9%)	5/257 (1,9%)	3,18 [1,14; 8,88] p=0,0206	3,05 [1,12; 8,26] p=0,0285	4,00% [0,60%; 7,30%] p=0,0203
Exon 21 L858R Substitution	8/168 (4,8%)	1/171 (0,6%)	8,50 [1,05; 68,72] p=0,0169	8,14 [1,03; 64,40] p=0,0468	4,20% [0,80%; 7,60%] p=0,0166
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8077					
Nein	14/249 (5,6%)	4/255 (1,6%)	3,74 [1,21; 11,52] p=0,0143	3,58 [1,20; 10,74] p=0,0226	4,10% [0,80%; 7,30%] p=0,0143
Ja	9/172 (5,2%)	2/173 (1,2%)	4,72 [1,00; 22,18] p=0,0314	4,53 [0,99; 20,64] p=0,0512	4,10% [0,40%; 7,80%] p=0,0303
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0493					
Asiatisch	16/248 (6,5%)	6/250 (2,4%)	2,81 [1,08; 7,29] p=0,0280	2,69 [1,07; 6,76] p=0,0355	4,10% [0,50%; 7,60%] p=0,0273
Nicht asiatisch	7/171 (4,1%)	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [1,10%; 7,10%] p=0,0069
Zellulitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7921					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	14/188 (7,4%)	4/191 (2,1%)	3,76 [1,22; 11,65] p=0,0144	3,56 [1,19; 10,61] p=0,0229	5,40% [1,10%; 9,60%] p=0,0139
< 65	9/233 (3,9%)	2/237 (0,8%)	4,72 [1,01; 22,09] p=0,0306	4,58 [1,00; 20,96] p=0,0501	3,00% [0,30%; 5,80%] p=0,0305

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-210: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Diarrhö (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	131/421 (31,1%)	195/428 (45,6%)	0,54 [0,41; 0,71] p<0,0001	0,68 [0,57; 0,81] p<0,0001	-14,40% [-20,90%; -8,00%] p<0,0001
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0230					
< 75	105/372 (28,2%)	173/376 (46,0%)	0,46 [0,34; 0,63] p<0,0001	0,61 [0,50; 0,75] p<0,0001	-17,80% [-24,60%; -11,00%] p<0,0001
≥ 75	26/49 (53,1%)	22/52 (42,3%)	1,54 [0,70; 3,38] p=0,2818	1,25 [0,83; 1,89] p=0,2818	10,80% [-8,60%; 30,10%] p=0,2768
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6351					
< 80	113/369 (30,6%)	168/367 (45,8%)	0,52 [0,39; 0,71] p<0,0001	0,67 [0,55; 0,81] p<0,0001	-15,20% [-22,10%; -8,20%] p<0,0001
≥ 80	18/52 (34,6%)	27/61 (44,3%)	0,67 [0,31; 1,43] p=0,2986	0,78 [0,49; 1,25] p=0,3030	-9,60% [-27,60%; 8,30%] p=0,2924
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8577					
Nein	89/292 (30,5%)	133/294 (45,2%)	0,53 [0,38; 0,74] p=0,0002	0,67 [0,54; 0,83] p=0,0003	-14,80% [-22,50%; -7,00%] p=0,0002
Ja	42/129 (32,6%)	62/134 (46,3%)	0,56 [0,34; 0,93] p=0,0233	0,70 [0,52; 0,96] p=0,0254	-13,70% [-25,40%; -2,00%] p=0,0215
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0794					
1	93/283 (32,9%)	116/279 (41,6%)	0,69 [0,49; 0,97] p=0,0327	0,79 [0,64; 0,98] p=0,0336	-8,70% [-16,70%; -0,80%] p=0,0319

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	38/138 (27,5%)	79/149 (53,0%)	0,34 [0,21; 0,55] p<0,0001	0,52 [0,38; 0,71] p<0,0001	-25,50% [-36,40%; -14,50%] p<0,0001
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5501					
Weiblich	87/268 (32,5%)	113/250 (45,2%)	0,58 [0,41; 0,83] p=0,0030	0,72 [0,58; 0,90] p=0,0032	-12,70% [-21,10%; -4,40%] p=0,0027
Männlich	44/153 (28,8%)	82/178 (46,1%)	0,47 [0,30; 0,75] p=0,0012	0,62 [0,46; 0,84] p=0,0018	-17,30% [-27,60%; -7,10%] p=0,0009
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6783					
Exon 19 Deletion	77/253 (30,4%)	119/257 (46,3%)	0,51 [0,35; 0,73] p=0,0002	0,66 [0,52; 0,83] p=0,0003	-15,90% [-24,20%; -7,50%] p=0,0002
Exon 21 L858R Substitution	54/168 (32,1%)	76/171 (44,4%)	0,59 [0,38; 0,92] p=0,0200	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0215	-12,30% [-22,60%; -2,00%] p=0,0188
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2519					
Nein	71/249 (28,5%)	119/255 (46,7%)	0,46 [0,32; 0,66] p<0,0001	0,61 [0,48; 0,77] p<0,0001	-18,20% [-26,50%; -9,80%] p<0,0001
Ja	60/172 (34,9%)	76/173 (43,9%)	0,68 [0,44; 1,05] p=0,0860	0,79 [0,61; 1,03] p=0,0877	-9,00% [-19,30%; 1,20%] p=0,0842
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7278					
Asiatisch	70/248 (28,2%)	107/250 (42,8%)	0,53 [0,36; 0,76] p=0,0007	0,66 [0,52; 0,84] p=0,0009	-14,60% [-22,90%; -6,30%] p=0,0006
Nicht asiatisch	60/171 (35,1%)	87/177 (49,2%)	0,56 [0,36; 0,86] p=0,0080	0,71 [0,55; 0,92] p=0,0090	-14,10% [-24,30%; -3,80%] p=0,0073
Diarrhö (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0444					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	72/188 (38,3%)	85/191 (44,5%)	0,77 [0,51; 1,17] p=0,2208	0,86 [0,68; 1,09] p=0,2217	-6,20% [-16,10%; 3,70%] p=0,2192
< 65	59/233 (25,3%)	110/237 (46,4%)	0,39 [0,27; 0,58] p<0,0001	0,55 [0,42; 0,71] p<0,0001	-21,10% [-29,50%; -12,60%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-211: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Obstipation (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	128/421 (30,4%)	66/428 (15,4%)	2,41 [1,72; 3,37] p<0,0001	1,97 [1,51; 2,57] p<0,0001	15,00% [9,40%; 20,60%] p<0,0001
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5405					
< 75	115/372 (30,9%)	57/376 (15,2%)	2,50 [1,75; 3,58] p<0,0001	2,04 [1,54; 2,71] p<0,0001	15,80% [9,80%; 21,70%] p<0,0001
≥ 75	13/49 (26,5%)	9/52 (17,3%)	1,73 [0,66; 4,50] p=0,2641	1,53 [0,72; 3,26] p=0,2675	9,20% [-6,90%; 25,30%] p=0,2609
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2876					
< 80	112/369 (30,4%)	60/367 (16,3%)	2,23 [1,56; 3,18] p<0,0001	1,86 [1,41; 2,45] p<0,0001	14,00% [8,00%; 20,00%] p<0,0001
≥ 80	16/52 (30,8%)	6/61 (9,8%)	4,07 [1,46; 11,39] p=0,0053	3,13 [1,32; 7,41] p=0,0095	20,90% [6,30%; 35,50%] p=0,0050
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2241					
Nein	95/292 (32,5%)	43/294 (14,6%)	2,81 [1,88; 4,22] p<0,0001	2,22 [1,61; 3,07] p<0,0001	17,90% [11,20%; 24,60%] p<0,0001
Ja	33/129 (25,6%)	23/134 (17,2%)	1,66 [0,91; 3,02] p=0,0962	1,49 [0,93; 2,40] p=0,0992	8,40% [-1,50%; 18,30%] p=0,0947
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0080					
1	82/283 (29,0%)	53/279 (19,0%)	1,74 [1,17; 2,58] p=0,0057	1,52 [1,13; 2,07] p=0,0064	10,00% [3,00%; 17,00%] p=0,0053

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	46/138 (33,3%)	13/149 (8,7%)	5,23 [2,68; 10,22] p<0,0001	3,82 [2,16; 6,76] p<0,0001	24,60% [15,50%; 33,70%] p<0,0001
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4704					
Weiblich	87/268 (32,5%)	38/250 (15,2%)	2,68 [1,75; 4,12] p<0,0001	2,14 [1,52; 3,00] p<0,0001	17,30% [10,10%; 24,40%] p<0,0001
Männlich	41/153 (26,8%)	28/178 (15,7%)	1,96 [1,14; 3,36] p=0,0136	1,70 [1,11; 2,62] p=0,0150	11,10% [2,20%; 19,90%] p=0,0140
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7402					
Exon 19 Deletion	75/253 (29,6%)	37/257 (14,4%)	2,50 [1,61; 3,89] p<0,0001	2,06 [1,45; 2,93] p<0,0001	15,20% [8,20%; 22,30%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	53/168 (31,5%)	29/171 (17,0%)	2,26 [1,35; 3,78] p=0,0017	1,86 [1,25; 2,77] p=0,0023	14,60% [5,60%; 23,60%] p=0,0015
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9231					
Nein	76/249 (30,5%)	39/255 (15,3%)	2,43 [1,57; 3,76] p<0,0001	2,00 [1,41; 2,82] p<0,0001	15,20% [8,00%; 22,50%] p<0,0001
Ja	52/172 (30,2%)	27/173 (15,6%)	2,34 [1,39; 3,96] p=0,0012	1,94 [1,28; 2,93] p=0,0018	14,60% [5,90%; 23,40%] p=0,0010
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7838					
Asiatisch	86/248 (34,7%)	42/250 (16,8%)	2,63 [1,72; 4,01] p<0,0001	2,06 [1,49; 2,85] p<0,0001	17,90% [10,40%; 25,40%] p<0,0001
Nicht asiatisch	42/171 (24,6%)	23/177 (13,0%)	2,18 [1,25; 3,81] p=0,0057	1,89 [1,19; 3,00] p=0,0070	11,60% [3,40%; 19,70%] p=0,0053
Obstipation (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1281					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	69/233 (29,6%)	28/237 (11,8%)	3,14 [1,94; 5,10] p<0,0001	2,51 [1,68; 3,74] p<0,0001	17,80% [10,60%; 25,00%] p<0,0001
≥ 65	59/188 (31,4%)	38/191 (19,9%)	1,84 [1,15; 2,95] p=0,0105	1,58 [1,11; 2,25] p=0,0117	11,50% [2,80%; 20,20%] p=0,0098

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-212: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	125/421 (29,7%)	92/428 (21,5%)	1,55 [1,13; 2,13] p=0,0062	1,37 [1,09; 1,73] p=0,0067	8,10% [2,30%; 13,80%] p=0,0061
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7103					
< 75	110/372 (29,6%)	82/376 (21,8%)	1,50 [1,08; 2,10] p=0,0152	1,36 [1,06; 1,74] p=0,0159	7,80% [1,50%; 14,00%] p=0,0148
≥ 75	15/49 (30,6%)	10/52 (19,2%)	1,85 [0,74; 4,64] p=0,1875	1,59 [0,79; 3,20] p=0,1921	11,40% [-5,40%; 28,20%] p=0,1835
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0447					
< 80	112/369 (30,4%)	88/367 (24,0%)	1,38 [1,00; 1,92] p=0,0521	1,27 [1,00; 1,61] p=0,0531	6,40% [0,00%; 12,80%] p=0,0513
≥ 80	13/52 (25,0%)	4/61 (6,6%)	4,75 [1,44; 15,65] p=0,0065	3,81 [1,32; 10,98] p=0,0132	18,40% [5,10%; 31,80%] p=0,0066
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3186					
Nein	84/292 (28,8%)	67/294 (22,8%)	1,37 [0,94; 1,99] p=0,0983	1,26 [0,96; 1,67] p=0,0995	6,00% [-1,10%; 13,00%] p=0,0973
Ja	41/129 (31,8%)	25/134 (18,7%)	2,03 [1,15; 3,60] p=0,0143	1,70 [1,10; 2,63] p=0,0163	13,10% [2,70%; 23,50%] p=0,0133
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5193					
1	84/283 (29,7%)	56/279 (20,1%)	1,68 [1,14; 2,48] p=0,0085	1,48 [1,10; 1,99] p=0,0093	9,60% [2,50%; 16,70%] p=0,0080

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	41/138 (29,7%)	36/149 (24,2%)	1,33 [0,79; 2,24] p=0,2899	1,23 [0,84; 1,80] p=0,2902	5,50% [-4,70%; 15,80%] p=0,2894
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7759					
Weiblich	86/268 (32,1%)	57/250 (22,8%)	1,60 [1,08; 2,37] p=0,0182	1,41 [1,06; 1,88] p=0,0196	9,30% [1,70%; 16,90%] p=0,0171
Männlich	39/153 (25,5%)	35/178 (19,7%)	1,40 [0,83; 2,35] p=0,2052	1,30 [0,87; 1,94] p=0,2056	5,80% [-3,20%; 14,90%] p=0,2066
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6862					
Exon 19 Deletion	70/253 (27,7%)	54/257 (21,0%)	1,44 [0,96; 2,16] p=0,0801	1,32 [0,97; 1,79] p=0,0815	6,70% [-0,80%; 14,10%] p=0,0791
Exon 21 L858R Substitution	55/168 (32,7%)	38/171 (22,2%)	1,70 [1,05; 2,76] p=0,0303	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0321	10,50% [1,10%; 20,00%] p=0,0291
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9157					
Nein	71/249 (28,5%)	52/255 (20,4%)	1,56 [1,03; 2,35] p=0,0340	1,40 [1,02; 1,91] p=0,0353	8,10% [0,60%; 15,60%] p=0,0332
Ja	54/172 (31,4%)	40/173 (23,1%)	1,52 [0,94; 2,45] p=0,0848	1,36 [0,96; 1,93] p=0,0869	8,30% [-1,10%; 17,60%] p=0,0831
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0015					
Asiatisch	85/248 (34,3%)	79/250 (31,6%)	1,13 [0,78; 1,64] p=0,5259	1,08 [0,84; 1,39] p=0,5257	2,70% [-5,60%; 10,90%] p=0,5253
Nicht asiatisch	40/171 (23,4%)	13/177 (7,3%)	3,85 [1,98; 7,50] p<0,0001	3,19 [1,77; 5,74] p=0,0001	16,00% [8,60%; 23,50%] p<0,0001
Stomatitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7352					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	65/233 (27,9%)	50/237 (21,1%)	1,45 [0,95; 2,21] p=0,0868	1,32 [0,96; 1,82] p=0,0883	6,80% [-1,00%; 14,60%] p=0,0857
≥ 65	60/188 (31,9%)	42/191 (22,0%)	1,66 [1,05; 2,63] p=0,0296	1,45 [1,03; 2,04] p=0,0313	9,90% [1,00%; 18,80%] p=0,0285

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-213: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Übelkeit (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	98/421 (23,3%)	64/428 (15,0%)	1,74 [1,23; 2,47] p=0,0019	1,56 [1,18; 2,07] p=0,0021	8,40% [3,10%; 13,60%] p=0,0018
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0405					
< 75	87/372 (23,4%)	62/376 (16,5%)	1,55 [1,07; 2,22] p=0,0183	1,42 [1,06; 1,90] p=0,0192	6,90% [1,20%; 12,60%] p=0,0178
≥ 75	11/49 (22,4%)	2/52 (3,8%)	7,24 [1,51; 34,60] p=0,0055	5,84 [1,36; 25,01] p=0,0175	18,60% [5,80%; 31,40%] p=0,0044
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0575					
< 80	86/369 (23,3%)	47/367 (12,8%)	2,07 [1,40; 3,06] p=0,0002	1,82 [1,31; 2,52] p=0,0003	10,50% [5,00%; 16,00%] p=0,0002
≥ 80	12/52 (23,1%)	17/61 (27,9%)	0,78 [0,33; 1,82] p=0,5628	0,83 [0,44; 1,57] p=0,5632	-4,80% [-20,80%; 11,30%] p=0,5585
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3719					
Nein	70/292 (24,0%)	41/294 (13,9%)	1,95 [1,27; 2,98] p=0,0020	1,72 [1,21; 2,44] p=0,0024	10,00% [3,70%; 16,30%] p=0,0018
Ja	28/129 (21,7%)	23/134 (17,2%)	1,34 [0,72; 2,47] p=0,3527	1,26 [0,77; 2,08] p=0,3534	4,50% [-5,00%; 14,10%] p=0,3518
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4160					
1	68/283 (24,0%)	47/279 (16,8%)	1,56 [1,03; 2,37] p=0,0350	1,43 [1,02; 1,99] p=0,0366	7,20% [0,50%; 13,80%] p=0,0339

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	30/138 (21,7%)	17/149 (11,4%)	2,16 [1,13; 4,12] p=0,0183	1,91 [1,10; 3,30] p=0,0211	10,30% [1,80%; 18,90%] p=0,0181
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0618					
Weiblich	75/268 (28,0%)	37/250 (14,8%)	2,24 [1,44; 3,47] p=0,0003	1,89 [1,33; 2,69] p=0,0004	13,20% [6,20%; 20,10%] p=0,0002
Männlich	23/153 (15,0%)	27/178 (15,2%)	0,99 [0,54; 1,81] p=0,9726	0,99 [0,59; 1,65] p=0,9725	-0,10% [-7,90%; 7,60%] p=0,9725
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,8188					
Exon 19 Deletion	60/253 (23,7%)	38/257 (14,8%)	1,79 [1,14; 2,81] p=0,0106	1,60 [1,11; 2,32] p=0,0117	8,90% [2,10%; 15,70%] p=0,0101
Exon 21 L858R Substitution	38/168 (22,6%)	26/171 (15,2%)	1,63 [0,94; 2,83] p=0,0816	1,49 [0,95; 2,34] p=0,0844	7,40% [-0,90%; 15,70%] p=0,0802
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6299					
Nein	54/249 (21,7%)	38/255 (14,9%)	1,58 [1,00; 2,50] p=0,0489	1,46 [1,00; 2,12] p=0,0508	6,80% [0,10%; 13,50%] p=0,0482
Ja	44/172 (25,6%)	26/173 (15,0%)	1,94 [1,13; 3,33] p=0,0150	1,70 [1,10; 2,63] p=0,0169	10,60% [2,10%; 19,00%] p=0,0140
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1266					
Asiatisch	54/248 (21,8%)	27/250 (10,8%)	2,30 [1,39; 3,79] p=0,0009	2,02 [1,31; 3,09] p=0,0013	11,00% [4,60%; 17,40%] p=0,0008
Nicht asiatisch	44/171 (25,7%)	37/177 (20,9%)	1,31 [0,80; 2,16] p=0,2875	1,23 [0,84; 1,81] p=0,2881	4,80% [-4,10%; 13,70%] p=0,2866
Übelkeit (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0692					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	51/188 (27,1%)	24/191 (12,6%)	2,59 [1,52; 4,42] p=0,0004	2,16 [1,39; 3,36] p=0,0006	14,60% [6,70%; 22,50%] p=0,0003
< 65	47/233 (20,2%)	40/237 (16,9%)	1,24 [0,78; 1,99] p=0,3584	1,20 [0,82; 1,75] p=0,3589	3,30% [-3,70%; 10,30%] p=0,3578

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-214: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Erbrechen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erbrechen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	54/421 (12,8%)	27/428 (6,3%)	2,20 [1,35; 3,58] p=0,0012	2,03 [1,31; 3,14] p=0,0016	6,50% [2,60%; 10,40%] p=0,0011
Erbrechen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6240					
< 75	50/372 (13,4%)	24/376 (6,4%)	2,28 [1,37; 3,79] p=0,0012	2,11 [1,32; 3,35] p=0,0017	7,10% [2,80%; 11,30%] p=0,0012
≥ 75	4/49 (8,2%)	3/52 (5,8%)	1,45 [0,31; 6,84] p=0,6376	1,42 [0,33; 6,00] p=0,6378	2,40% [-7,60%; 12,30%] p=0,6371
Erbrechen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1709					
< 80	45/369 (12,2%)	18/367 (4,9%)	2,69 [1,53; 4,75] p=0,0004	2,49 [1,47; 4,21] p=0,0007	7,30% [3,30%; 11,30%] p=0,0004
≥ 80	9/52 (17,3%)	9/61 (14,8%)	1,21 [0,44; 3,31] p=0,7128	1,17 [0,50; 2,73] p=0,7117	2,60% [-11,00%; 16,20%] p=0,7128
Erbrechen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9092					
Nein	39/292 (13,4%)	19/294 (6,5%)	2,23 [1,26; 3,96] p=0,0052	2,07 [1,22; 3,49] p=0,0066	6,90% [2,10%; 11,70%] p=0,0050
Ja	15/129 (11,6%)	8/134 (6,0%)	2,07 [0,85; 5,07] p=0,1051	1,95 [0,85; 4,44] p=0,1125	5,70% [-1,20%; 12,50%] p=0,1046
Erbrechen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6541					
1	45/283 (15,9%)	21/279 (7,5%)	2,32 [1,34; 4,01] p=0,0021	2,11 [1,29; 3,45] p=0,0028	8,40% [3,10%; 13,60%] p=0,0018

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	9/138 (6,5%)	6/149 (4,0%)	1,66 [0,58; 4,80] p=0,3435	1,62 [0,59; 4,43] p=0,3479	2,50% [-2,70%; 7,70%] p=0,3461
Erbrechen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3641					
Weiblich	40/268 (14,9%)	16/250 (6,4%)	2,57 [1,40; 4,71] p=0,0018	2,33 [1,34; 4,06] p=0,0027	8,50% [3,30%; 13,80%] p=0,0014
Männlich	14/153 (9,2%)	11/178 (6,2%)	1,53 [0,67; 3,48] p=0,3086	1,48 [0,69; 3,17] p=0,3111	3,00% [-2,80%; 8,70%] p=0,3136
Erbrechen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,3410					
Exon 19 Deletion	34/253 (13,4%)	14/257 (5,4%)	2,69 [1,41; 5,16] p=0,0020	2,47 [1,36; 4,49] p=0,0031	8,00% [3,00%; 13,00%] p=0,0019
Exon 21 L858R Substitution	20/168 (11,9%)	13/171 (7,6%)	1,64 [0,79; 3,42] p=0,1822	1,57 [0,81; 3,04] p=0,1862	4,30% [-2,00%; 10,60%] p=0,1811
Erbrechen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6647					
Ja	29/172 (16,9%)	13/173 (7,5%)	2,50 [1,25; 4,99] p=0,0080	2,24 [1,21; 4,17] p=0,0105	9,30% [2,50%; 16,20%] p=0,0074
Nein	25/249 (10,0%)	14/255 (5,5%)	1,92 [0,97; 3,79] p=0,0562	1,83 [0,97; 3,44] p=0,0606	4,50% [-0,10%; 9,20%] p=0,0559
Erbrechen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7376					
Nicht asiatisch	27/171 (15,8%)	15/177 (8,5%)	2,02 [1,04; 3,96] p=0,0365	1,86 [1,03; 3,38] p=0,0404	7,30% [0,50%; 14,10%] p=0,0359
Asiatisch	26/248 (10,5%)	12/250 (4,8%)	2,32 [1,14; 4,71] p=0,0170	2,18 [1,13; 4,23] p=0,0205	5,70% [1,00%; 10,30%] p=0,0164
Erbrechen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1011					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	30/233 (12,9%)	20/237 (8,4%)	1,60 [0,88; 2,91] p=0,1192	1,53 [0,89; 2,61] p=0,1225	4,40% [-1,10%; 10,00%] p=0,1184
≥ 65	24/188 (12,8%)	7/191 (3,7%)	3,85 [1,61; 9,16] p=0,0012	3,48 [1,54; 7,89] p=0,0028	9,10% [3,60%; 14,60%] p=0,0011

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-215: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	42/421 (10,0%)	10/428 (2,3%)	4,66 [2,30; 9,46] p<0,0001	4,29 [2,17; 8,46] p<0,0001	7,60% [4,40%; 10,80%] p<0,0001
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8291					
< 75	37/372 (9,9%)	9/376 (2,4%)	4,50 [2,14; 9,47] p<0,0001	4,16 [2,03; 8,49] p<0,0001	7,60% [4,10%; 11,00%] p<0,0001
≥ 75	5/49 (10,2%)	1/52 (1,9%)	5,79 [0,65; 51,50] p=0,0800	5,31 [0,64; 43,82] p=0,1213	8,30% [-1,00%; 17,50%] p=0,0797
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0958					
< 80	39/369 (10,6%)	7/367 (1,9%)	6,08 [2,68; 13,78] p<0,0001	5,54 [2,51; 12,23] p<0,0001	8,70% [5,20%; 12,10%] p<0,0001
≥ 80	3/52 (5,8%)	3/61 (4,9%)	1,18 [0,23; 6,13] p=0,8413	1,17 [0,25; 5,57] p=0,8407	0,90% [-7,50%; 9,20%] p=0,8415
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8346					
Nein	27/292 (9,2%)	6/294 (2,0%)	4,89 [1,99; 12,03] p=0,0002	4,53 [1,90; 10,81] p=0,0007	7,20% [3,50%; 10,90%] p=0,0001
Ja	15/129 (11,6%)	4/134 (3,0%)	4,28 [1,38; 13,25] p=0,0069	3,90 [1,33; 11,43] p=0,0133	8,60% [2,40%; 14,90%] p=0,0066
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0304					
0	23/138 (16,7%)	2/149 (1,3%)	14,70 [3,40; 63,64] p<0,0001	12,42 [2,98; 51,69] p=0,0005	15,30% [8,80%; 21,80%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	19/283 (6,7%)	8/279 (2,9%)	2,44 [1,05; 5,67] p=0,0332	2,34 [1,04; 5,26] p=0,0394	3,80% [0,30%; 7,40%] p=0,0318
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1281					
Weiblich	26/268 (9,7%)	3/250 (1,2%)	8,85 [2,64; 29,61] p<0,0001	8,09 [2,48; 26,38] p=0,0005	8,50% [4,70%; 12,30%] p<0,0001
Männlich	16/153 (10,5%)	7/178 (3,9%)	2,85 [1,14; 7,13] p=0,0201	2,66 [1,12; 6,29] p=0,0261	6,50% [0,90%; 12,20%] p=0,0230
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4953					
Exon 19 Deletion	26/253 (10,3%)	5/257 (1,9%)	5,77 [2,18; 15,29] p<0,0001	5,28 [2,06; 13,54] p=0,0005	8,30% [4,20%; 12,40%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	16/168 (9,5%)	5/171 (2,9%)	3,50 [1,25; 9,77] p=0,0118	3,26 [1,22; 8,69] p=0,0184	6,60% [1,50%; 11,70%] p=0,0113
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8577					
Nein	28/249 (11,2%)	7/255 (2,7%)	4,49 [1,92; 10,48] p=0,0002	4,10 [1,82; 9,21] p=0,0006	8,50% [4,10%; 12,90%] p=0,0002
Ja	14/172 (8,1%)	3/173 (1,7%)	5,02 [1,42; 17,80] p=0,0061	4,69 [1,37; 16,04] p=0,0137	6,40% [1,90%; 10,90%] p=0,0055
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3506					
Asiatisch	28/248 (11,3%)	5/250 (2,0%)	6,24 [2,37; 16,43] p<0,0001	5,64 [2,22; 14,38] p=0,0003	9,30% [5,00%; 13,60%] p<0,0001
Nicht asiatisch	14/171 (8,2%)	5/177 (2,8%)	3,07 [1,08; 8,71] p=0,0280	2,90 [1,07; 7,87] p=0,0369	5,40% [0,60%; 10,10%] p=0,0279
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8705					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	24/233 (10,3%)	6/237 (2,5%)	4,42 [1,77; 11,03] p=0,0006	4,07 [1,69; 9,77] p=0,0017	7,80% [3,40%; 12,20%] p=0,0005
≥ 65	18/188 (9,6%)	4/191 (2,1%)	4,95 [1,64; 14,92] p=0,0019	4,57 [1,58; 13,26] p=0,0051	7,50% [2,80%; 12,20%] p=0,0017

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-216: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/421 (4,8%)	2/428 (0,5%)	10,64 [2,46; 46,02] p<0,0001	10,11 [2,37; 43,18] p=0,0018	4,30% [2,10%; 6,40%] p<0,0001
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6512					
< 75	19/372 (5,1%)	2/376 (0,5%)	10,06 [2,33; 43,52] p=0,0002	9,60 [2,25; 40,93] p=0,0022	4,60% [2,20%; 6,90%] p=0,0001
≥ 75	1/49 (2,0%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-1,90%; 6,00%] p=0,3123
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1194					
< 80	19/369 (5,1%)	1/367 (0,3%)	19,87 [2,65; 149,21] p<0,0001	18,90 [2,54; 140,43] p=0,0041	4,90% [2,60%; 7,20%] p<0,0001
≥ 80	1/52 (1,9%)	1/61 (1,6%)	1,18 [0,07; 19,29] p=0,9096	1,17 [0,07; 18,30] p=0,9093	0,30% [-4,60%; 5,20%] p=0,9098
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0103					
Nein	17/292 (5,8%)	0/294 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [3,10%; 8,50%] p<0,0001
Ja	3/129 (2,3%)	2/134 (1,5%)	1,57 [0,26; 9,56] p=0,6216	1,56 [0,27; 9,17] p=0,6239	0,80% [-2,50%; 4,10%] p=0,6222
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0287					
1	15/283 (5,3%)	0/279 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [2,70%; 7,90%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	5/138 (3,6%)	2/149 (1,3%)	2,76 [0,53; 14,48] p=0,2115	2,70 [0,53; 13,69] p=0,2306	2,30% [-1,30%; 5,90%] p=0,2174
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0234					
Weiblich	16/268 (6,0%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,00% [3,10%; 8,80%] p<0,0001
Männlich	4/153 (2,6%)	2/178 (1,1%)	2,36 [0,43; 13,08] p=0,3115	2,33 [0,43; 12,53] p=0,3255	1,50% [-1,50%; 4,50%] p=0,3244
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0845					
Exon 21 L858R Substitution	11/168 (6,5%)	0/171 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,50% [2,80%; 10,30%] p=0,0006
Exon 19 Deletion	9/253 (3,6%)	2/257 (0,8%)	4,70 [1,01; 21,98] p=0,0309	4,57 [1,00; 20,95] p=0,0504	2,80% [0,30%; 5,30%] p=0,0308
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6708					
Nein	13/249 (5,2%)	1/255 (0,4%)	13,99 [1,82; 107,78] p=0,0010	13,31 [1,75; 101,01] p=0,0123	4,80% [2,00%; 7,70%] p=0,0010
Ja	7/172 (4,1%)	1/173 (0,6%)	7,30 [0,89; 59,96] p=0,0314	7,04 [0,88; 56,62] p=0,0665	3,50% [0,30%; 6,70%] p=0,0304
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3522					
Asiatisch	16/248 (6,5%)	2/250 (0,8%)	8,55 [1,95; 37,60] p=0,0007	8,06 [1,87; 34,71] p=0,0051	5,70% [2,40%; 8,90%] p=0,0007
Nicht asiatisch	4/171 (2,3%)	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,30% [0,10%; 4,60%] p=0,0430
Zahnfleischbluten (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1660					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	12/233 (5,2%)	2/237 (0,8%)	6,38 [1,41; 28,83] p=0,0061	6,10 [1,38; 26,97] p=0,0170	4,30% [1,20%; 7,40%] p=0,0059
≥ 65	8/188 (4,3%)	0/191 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [1,40%; 7,10%] p=0,0038

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-217: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse)*
für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ödem peripher (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	157/421 (37,3%)	28/428 (6,5%)	8,69 [5,63; 13,43] p<0,0001	5,72 [3,92; 8,36] p<0,0001	30,80% [25,60%; 36,00%] p<0,0001
Ödem peripher (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7255					
< 75	129/372 (34,7%)	22/376 (5,9%)	8,54 [5,28; 13,81] p<0,0001	5,93 [3,86; 9,10] p<0,0001	28,80% [23,40%; 34,20%] p<0,0001
≥ 75	28/49 (57,1%)	6/52 (11,5%)	10,22 [3,68; 28,40] p<0,0001	4,95 [2,25; 10,92] p<0,0001	45,60% [29,30%; 62,00%] p<0,0001
Ödem peripher (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7196					
< 80	141/369 (38,2%)	24/367 (6,5%)	8,84 [5,56; 14,06] p<0,0001	5,84 [3,89; 8,79] p<0,0001	31,70% [26,10%; 37,20%] p<0,0001
≥ 80	16/52 (30,8%)	4/61 (6,6%)	6,33 [1,96; 20,45] p=0,0008	4,69 [1,67; 13,16] p=0,0033	24,20% [10,20%; 38,20%] p=0,0007
Ödem peripher (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7262					
Nein	108/292 (37,0%)	20/294 (6,8%)	8,04 [4,82; 13,42] p<0,0001	5,44 [3,47; 8,52] p<0,0001	30,20% [23,90%; 36,40%] p<0,0001
Ja	49/129 (38,0%)	8/134 (6,0%)	9,65 [4,34; 21,43] p<0,0001	6,36 [3,14; 12,90] p<0,0001	32,00% [22,70%; 41,30%] p<0,0001
Ödem peripher (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7776					
1	103/283 (36,4%)	17/279 (6,1%)	8,82 [5,10; 15,24] p<0,0001	5,97 [3,67; 9,71] p<0,0001	30,30% [24,00%; 36,60%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	54/138 (39,1%)	11/149 (7,4%)	8,06 [3,99; 16,29] p<0,0001	5,30 [2,89; 9,71] p<0,0001	31,70% [22,60%; 40,90%] p<0,0001
Ödem peripher (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5034					
Weiblich	113/268 (42,2%)	17/250 (6,8%)	9,99 [5,77; 17,30] p<0,0001	6,20 [3,84; 10,02] p<0,0001	35,40% [28,70%; 42,00%] p<0,0001
Männlich	44/153 (28,8%)	11/178 (6,2%)	6,13 [3,03; 12,38] p<0,0001	4,65 [2,49; 8,69] p<0,0001	22,60% [14,60%; 30,60%] p<0,0001
Ödem peripher (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7420					
Exon 19 Deletion	95/253 (37,5%)	16/257 (6,2%)	9,06 [5,14; 15,96] p<0,0001	6,03 [3,66; 9,95] p<0,0001	31,30% [24,70%; 38,00%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	62/168 (36,9%)	12/171 (7,0%)	7,75 [3,98; 15,07] p<0,0001	5,26 [2,94; 9,39] p<0,0001	29,90% [21,60%; 38,10%] p<0,0001
Ödem peripher (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7701					
Nein	90/249 (36,1%)	17/255 (6,7%)	7,92 [4,54; 13,82] p<0,0001	5,42 [3,33; 8,83] p<0,0001	29,50% [22,80%; 36,20%] p<0,0001
Ja	67/172 (39,0%)	11/173 (6,4%)	9,40 [4,75; 18,61] p<0,0001	6,13 [3,36; 11,18] p<0,0001	32,60% [24,50%; 40,70%] p<0,0001
Ödem peripher (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4162					
Asiatisch	87/248 (35,1%)	13/250 (5,2%)	9,85 [5,32; 18,24] p<0,0001	6,75 [3,87; 11,76] p<0,0001	29,90% [23,30%; 36,40%] p<0,0001
Nicht asiatisch	70/171 (40,9%)	15/177 (8,5%)	7,49 [4,07; 13,78] p<0,0001	4,83 [2,88; 8,10] p<0,0001	32,50% [24,00%; 40,90%] p<0,0001
Ödem peripher (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1207					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	82/188 (43,6%)	19/191 (9,9%)	7,00 [4,02; 12,19] p<0,0001	4,38 [2,78; 6,92] p<0,0001	33,70% [25,40%; 41,90%] p<0,0001
< 65	75/233 (32,2%)	9/237 (3,8%)	12,03 [5,85; 24,72] p<0,0001	8,48 [4,35; 16,52] p<0,0001	28,40% [21,90%; 34,90%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-218: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Asthenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asthenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	81/421 (19,2%)	51/428 (11,9%)	1,83 [1,24; 2,71] p=0,0021	1,63 [1,19; 2,24] p=0,0025	7,50% [2,70%; 12,20%] p=0,0020
Asthenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8168					
< 75	66/372 (17,7%)	42/376 (11,2%)	1,72 [1,13; 2,60] p=0,0106	1,59 [1,11; 2,27] p=0,0116	6,60% [1,60%; 11,60%] p=0,0103
≥ 75	15/49 (30,6%)	9/52 (17,3%)	2,11 [0,82; 5,40] p=0,1182	1,77 [0,85; 3,67] p=0,1250	13,30% [-3,20%; 29,80%] p=0,1140
Asthenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4020					
< 80	70/369 (19,0%)	40/367 (10,9%)	1,91 [1,26; 2,91] p=0,0022	1,74 [1,21; 2,50] p=0,0026	8,10% [3,00%; 13,20%] p=0,0020
≥ 80	11/52 (21,2%)	11/61 (18,0%)	1,22 [0,48; 3,10] p=0,6776	1,17 [0,55; 2,48] p=0,6763	3,10% [-11,60%; 17,80%] p=0,6775
Asthenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5514					
Nein	57/292 (19,5%)	38/294 (12,9%)	1,63 [1,04; 2,56] p=0,0305	1,51 [1,04; 2,20] p=0,0322	6,60% [0,60%; 12,50%] p=0,0297
Ja	24/129 (18,6%)	13/134 (9,7%)	2,13 [1,03; 4,39] p=0,0383	1,92 [1,02; 3,60] p=0,0428	8,90% [0,50%; 17,30%] p=0,0373
Asthenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4231					
1	55/283 (19,4%)	37/279 (13,3%)	1,58 [1,00; 2,48] p=0,0482	1,47 [1,00; 2,15] p=0,0502	6,20% [0,10%; 12,30%] p=0,0470

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	26/138 (18,8%)	14/149 (9,4%)	2,24 [1,12; 4,49] p=0,0212	2,00 [1,09; 3,68] p=0,0247	9,40% [1,40%; 17,50%] p=0,0212
Asthenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4481					
Weiblich	59/268 (22,0%)	38/250 (15,2%)	1,57 [1,00; 2,47] p=0,0472	1,45 [1,00; 2,10] p=0,0494	6,80% [0,20%; 13,50%] p=0,0450
Männlich	22/153 (14,4%)	13/178 (7,3%)	2,13 [1,03; 4,39] p=0,0372	1,97 [1,03; 3,77] p=0,0413	7,10% [0,30%; 13,80%] p=0,0398
Asthenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1010					
Exon 19 Deletion	53/253 (20,9%)	26/257 (10,1%)	2,35 [1,42; 3,90] p=0,0007	2,07 [1,34; 3,20] p=0,0011	10,80% [4,60%; 17,10%] p=0,0006
Exon 21 L858R Substitution	28/168 (16,7%)	25/171 (14,6%)	1,17 [0,65; 2,10] p=0,6044	1,14 [0,69; 1,87] p=0,6043	2,00% [-5,70%; 9,80%] p=0,6039
Asthenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4628					
Nein	42/249 (16,9%)	30/255 (11,8%)	1,52 [0,92; 2,52] p=0,1020	1,43 [0,93; 2,21] p=0,1043	5,10% [-1,00%; 11,20%] p=0,1014
Ja	39/172 (22,7%)	21/173 (12,1%)	2,12 [1,19; 3,79] p=0,0099	1,87 [1,15; 3,04] p=0,0119	10,50% [2,60%; 18,50%] p=0,0092
Asthenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2642					
Nicht asiatisch	49/171 (28,7%)	36/177 (20,3%)	1,57 [0,96; 2,58] p=0,0715	1,41 [0,97; 2,05] p=0,0735	8,30% [-0,70%; 17,30%] p=0,0703
Asiatisch	32/248 (12,9%)	15/250 (6,0%)	2,32 [1,22; 4,40] p=0,0085	2,15 [1,20; 3,87] p=0,0106	6,90% [1,80%; 12,00%] p=0,0081
Asthenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9003					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	42/188 (22,3%)	27/191 (14,1%)	1,75 [1,03; 2,98] p=0,0388	1,58 [1,02; 2,45] p=0,0413	8,20% [0,50%; 15,90%] p=0,0377
< 65	39/233 (16,7%)	24/237 (10,1%)	1,78 [1,03; 3,08] p=0,0356	1,65 [1,03; 2,66] p=0,0382	6,60% [0,50%; 12,80%] p=0,0349

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-219: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ermüdung (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ermüdung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	75/421 (17,8%)	45/428 (10,5%)	1,86 [1,25; 2,78] p=0,0021	1,70 [1,21; 2,39] p=0,0025	7,30% [2,70%; 12,00%] p=0,0020
Ermüdung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,3884					
< 75	65/372 (17,5%)	36/376 (9,6%)	2,00 [1,29; 3,09] p=0,0016	1,82 [1,25; 2,67] p=0,0020	7,90% [3,00%; 12,80%] p=0,0015
≥ 75	10/49 (20,4%)	9/52 (17,3%)	1,23 [0,45; 3,33] p=0,6917	1,18 [0,52; 2,65] p=0,6907	3,10% [-12,20%; 18,40%] p=0,6906
Ermüdung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3926					
< 80	66/369 (17,9%)	36/367 (9,8%)	2,00 [1,30; 3,09] p=0,0015	1,82 [1,25; 2,67] p=0,0019	8,10% [3,10%; 13,00%] p=0,0014
≥ 80	9/52 (17,3%)	9/61 (14,8%)	1,21 [0,44; 3,31] p=0,7128	1,17 [0,50; 2,73] p=0,7117	2,60% [-11,00%; 16,20%] p=0,7128
Ermüdung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0563					
Nein	55/292 (18,8%)	25/294 (8,5%)	2,50 [1,51; 4,13] p=0,0003	2,21 [1,42; 3,45] p=0,0004	10,30% [4,80%; 15,80%] p=0,0002
Ja	20/129 (15,5%)	20/134 (14,9%)	1,05 [0,53; 2,05] p=0,8963	1,04 [0,59; 1,84] p=0,8961	0,60% [-8,10%; 9,30%] p=0,8961
Ermüdung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6784					
1	51/283 (18,0%)	28/279 (10,0%)	1,97 [1,20; 3,23] p=0,0065	1,80 [1,17; 2,76] p=0,0077	8,00% [2,30%; 13,70%] p=0,0060

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	24/138 (17,4%)	17/149 (11,4%)	1,64 [0,84; 3,19] p=0,1486	1,52 [0,86; 2,71] p=0,1519	6,00% [-2,10%; 14,10%] p=0,1491
Ermüdung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1561					
Weiblich	52/268 (19,4%)	23/250 (9,2%)	2,38 [1,41; 4,02] p=0,0010	2,11 [1,33; 3,34] p=0,0015	10,20% [4,30%; 16,10%] p=0,0008
Männlich	23/153 (15,0%)	22/178 (12,4%)	1,25 [0,67; 2,35] p=0,4799	1,22 [0,71; 2,09] p=0,4798	2,70% [-4,80%; 10,10%] p=0,4817
Ermüdung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7754					
Exon 19 Deletion	47/253 (18,6%)	27/257 (10,5%)	1,94 [1,17; 3,23] p=0,0097	1,77 [1,14; 2,75] p=0,0112	8,10% [2,00%; 14,20%] p=0,0093
Exon 21 L858R Substitution	28/168 (16,7%)	18/171 (10,5%)	1,70 [0,90; 3,21] p=0,0993	1,58 [0,91; 2,75] p=0,1031	6,10% [-1,10%; 13,40%] p=0,0980
Ermüdung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,1704					
Ja	40/172 (23,3%)	18/173 (10,4%)	2,61 [1,43; 4,77] p=0,0014	2,23 [1,34; 3,74] p=0,0022	12,90% [5,10%; 20,60%] p=0,0012
Nein	35/249 (14,1%)	27/255 (10,6%)	1,38 [0,81; 2,36] p=0,2364	1,33 [0,83; 2,13] p=0,2381	3,50% [-2,30%; 9,20%] p=0,2360
Ermüdung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0657					
Asiatisch	42/248 (16,9%)	17/250 (6,8%)	2,79 [1,54; 5,06] p=0,0005	2,49 [1,46; 4,25] p=0,0008	10,10% [4,50%; 15,80%] p=0,0004
Nicht asiatisch	32/171 (18,7%)	27/177 (15,3%)	1,28 [0,73; 2,24] p=0,3906	1,23 [0,77; 1,96] p=0,3911	3,50% [-4,40%; 11,30%] p=0,3901
Ermüdung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7747					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	38/188 (20,2%)	24/191 (12,6%)	1,76 [1,01; 3,08] p=0,0445	1,61 [1,01; 2,57] p=0,0473	7,60% [0,20%; 15,10%] p=0,0434
< 65	37/233 (15,9%)	21/237 (8,9%)	1,94 [1,10; 3,43] p=0,0208	1,79 [1,08; 2,97] p=0,0233	7,00% [1,10%; 12,90%] p=0,0203

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-220: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	45/421 (10,7%)	14/428 (3,3%)	3,61 [1,94; 6,72] p<0,0001	3,30 [1,84; 5,90] p<0,0001	7,50% [4,10%; 10,90%] p<0,0001
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0863					
< 75	39/372 (10,5%)	9/376 (2,4%)	4,78 [2,28; 10,01] p<0,0001	4,38 [2,15; 8,91] p<0,0001	8,10% [4,60%; 11,60%] p<0,0001
≥ 75	6/49 (12,2%)	5/52 (9,6%)	1,31 [0,37; 4,61] p=0,6731	1,27 [0,41; 3,91] p=0,6725	2,60% [-9,60%; 14,80%] p=0,6723
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4919					
< 80	42/369 (11,4%)	12/367 (3,3%)	3,80 [1,97; 7,34] p<0,0001	3,48 [1,86; 6,50] p<0,0001	8,10% [4,40%; 11,80%] p<0,0001
≥ 80	3/52 (5,8%)	2/61 (3,3%)	1,81 [0,29; 11,25] p=0,5229	1,76 [0,31; 10,13] p=0,5269	2,50% [-5,30%; 10,20%] p=0,5290
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3459					
Nein	35/292 (12,0%)	9/294 (3,1%)	4,31 [2,03; 9,14] p<0,0001	3,92 [1,92; 8,00] p=0,0002	8,90% [4,70%; 13,10%] p<0,0001
Ja	10/129 (7,8%)	5/134 (3,7%)	2,17 [0,72; 6,53] p=0,1607	2,08 [0,73; 5,91] p=0,1706	4,00% [-1,60%; 9,60%] p=0,1609
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9820					
1	30/283 (10,6%)	9/279 (3,2%)	3,56 [1,66; 7,64] p=0,0006	3,29 [1,59; 6,79] p=0,0013	7,40% [3,20%; 11,50%] p=0,0005

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	15/138 (10,9%)	5/149 (3,4%)	3,51 [1,24; 9,94] p=0,0126	3,24 [1,21; 8,68] p=0,0194	7,50% [1,60%; 13,50%] p=0,0132
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3943					
Weiblich	36/268 (13,4%)	9/250 (3,6%)	4,16 [1,96; 8,82] p<0,0001	3,73 [1,83; 7,59] p=0,0003	9,80% [5,10%; 14,50%] p<0,0001
Männlich	9/153 (5,9%)	5/178 (2,8%)	2,16 [0,71; 6,60] p=0,1667	2,09 [0,72; 6,12] p=0,1764	3,10% [-1,40%; 7,50%] p=0,1757
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,8521					
Exon 19 Deletion	27/253 (10,7%)	8/257 (3,1%)	3,72 [1,66; 8,35] p=0,0007	3,43 [1,59; 7,40] p=0,0017	7,60% [3,20%; 11,90%] p=0,0007
Exon 21 L858R Substitution	18/168 (10,7%)	6/171 (3,5%)	3,30 [1,28; 8,53] p=0,0098	3,05 [1,24; 7,50] p=0,0149	7,20% [1,80%; 12,60%] p=0,0093
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6037					
Nein	29/249 (11,6%)	8/255 (3,1%)	4,07 [1,82; 9,09] p=0,0003	3,71 [1,73; 7,96] p=0,0008	8,50% [4,00%; 13,00%] p=0,0002
Ja	16/172 (9,3%)	6/173 (3,5%)	2,85 [1,09; 7,48] p=0,0268	2,68 [1,07; 6,69] p=0,0344	5,80% [0,70%; 11,00%] p=0,0257
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4409					
Nicht asiatisch	25/171 (14,6%)	9/177 (5,1%)	3,20 [1,45; 7,07] p=0,0028	2,88 [1,38; 5,98] p=0,0047	9,50% [3,30%; 15,70%] p=0,0026
Asiatisch	19/248 (7,7%)	4/250 (1,6%)	5,10 [1,71; 15,22] p=0,0013	4,79 [1,65; 13,87] p=0,0039	6,10% [2,40%; 9,70%] p=0,0012
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6940					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	23/233 (9,9%)	8/237 (3,4%)	3,13 [1,37; 7,16] p=0,0046	2,92 [1,33; 6,40] p=0,0073	6,50% [2,00%; 11,00%] p=0,0044
≥ 65	22/188 (11,7%)	6/191 (3,1%)	4,09 [1,62; 10,32] p=0,0015	3,73 [1,54; 8,98] p=0,0034	8,60% [3,30%; 13,80%] p=0,0013

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-221: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	29/421 (6,9%)	5/428 (1,2%)	6,13 [2,35; 15,99] p<0,0001	5,86 [2,29; 15,03] p=0,0002	5,70% [3,10%; 8,30%] p<0,0001
Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1790					
< 75	24/372 (6,5%)	5/376 (1,3%)	5,12 [1,93; 13,56] p=0,0003	4,85 [1,87; 12,58] p=0,0012	5,10% [2,40%; 7,90%] p=0,0003
≥ 75	5/49 (10,2%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,20% [1,70%; 18,70%] p=0,0183
Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3830					
< 80	27/369 (7,3%)	5/367 (1,4%)	5,72 [2,18; 15,01] p<0,0001	5,37 [2,09; 13,79] p=0,0005	6,00% [3,00%; 8,90%] p<0,0001
≥ 80	2/52 (3,8%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 9,10%] p=0,1492
Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4918					
Nein	22/292 (7,5%)	3/294 (1,0%)	7,90 [2,34; 26,71] p<0,0001	7,38 [2,23; 24,40] p=0,0010	6,50% [3,30%; 9,80%] p<0,0001
Ja	7/129 (5,4%)	2/134 (1,5%)	3,79 [0,77; 18,58] p=0,0800	3,64 [0,77; 17,18] p=0,1032	3,90% [-0,50%; 8,30%] p=0,0808
Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1962					
1	21/283 (7,4%)	2/279 (0,7%)	11,10 [2,58; 47,81] p<0,0001	10,35 [2,45; 43,73] p=0,0015	6,70% [3,50%; 9,90%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	8/138 (5,8%)	3/149 (2,0%)	3,00 [0,78; 11,53] p=0,0959	2,88 [0,78; 10,63] p=0,1126	3,80% [-0,70%; 8,30%] p=0,0997
Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0615					
Weiblich	21/268 (7,8%)	5/250 (2,0%)	4,17 [1,55; 11,22] p=0,0024	3,92 [1,50; 10,23] p=0,0053	5,80% [2,20%; 9,50%] p=0,0018
Männlich	8/153 (5,2%)	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20% [1,70%; 8,80%] p=0,0037
Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1352					
Exon 19 Deletion	16/253 (6,3%)	1/257 (0,4%)	17,28 [2,27; 131,33] p=0,0002	16,25 [2,17; 121,64] p=0,0066	5,90% [2,80%; 9,00%] p=0,0002
Exon 21 L858R Substitution	13/168 (7,7%)	4/171 (2,3%)	3,50 [1,12; 10,97] p=0,0230	3,31 [1,10; 9,94] p=0,0331	5,40% [0,80%; 10,00%] p=0,0223
Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4292					
Nein	17/249 (6,8%)	2/255 (0,8%)	9,27 [2,12; 40,56] p=0,0004	8,71 [2,03; 37,28] p=0,0036	6,00% [2,70%; 9,40%] p=0,0004
Ja	12/172 (7,0%)	3/173 (1,7%)	4,25 [1,18; 15,34] p=0,0171	4,02 [1,16; 14,01] p=0,0287	5,20% [1,00%; 9,50%] p=0,0162
Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9324					
Asiatisch	17/248 (6,9%)	3/250 (1,2%)	6,06 [1,75; 20,95] p=0,0013	5,71 [1,70; 19,25] p=0,0049	5,70% [2,20%; 9,10%] p=0,0012
Nicht asiatisch	12/171 (7,0%)	2/177 (1,1%)	6,60 [1,46; 29,96] p=0,0053	6,21 [1,41; 27,34] p=0,0157	5,90% [1,80%; 10,00%] p=0,0052
Periphere Schwellung (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6281					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	15/188 (8,0%)	2/191 (1,0%)	8,19 [1,85; 36,35] p=0,0011	7,62 [1,77; 32,86] p=0,0065	6,90% [2,80%; 11,10%] p=0,0010
< 65	14/233 (6,0%)	3/237 (1,3%)	4,99 [1,41; 17,59] p=0,0060	4,75 [1,38; 16,30] p=0,0134	4,70% [1,40%; 8,10%] p=0,0058

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-222: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ödem (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ödem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/421 (5,0%)	2/428 (0,5%)	11,23 [2,63; 48,03] p<0,0001	10,88 [2,52; 46,99] p=0,0014	4,50% [2,30%; 6,70%] p<0,0001
Ödem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2068					
< 75	14/372 (3,8%)	2/376 (0,5%)	7,31 [1,65; 32,40] p=0,0023	7,08 [1,62; 30,91] p=0,0093	3,20% [1,20%; 5,30%] p=0,0022
≥ 75	7/49 (14,3%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [4,50%; 24,10%] p=0,0043
Ödem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6413					
< 80	20/369 (5,4%)	2/367 (0,5%)	10,46 [2,43; 45,08] p=0,0001	9,95 [2,34; 42,25] p=0,0019	4,90% [2,40%; 7,30%] p<0,0001
≥ 80	1/52 (1,9%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,70%] p=0,3126
Ödem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2528					
Nein	15/292 (5,1%)	2/294 (0,7%)	7,91 [1,79; 34,89] p=0,0013	7,55 [1,74; 32,73] p=0,0069	4,50% [1,80%; 7,20%] p=0,0012
Ja	6/129 (4,7%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,70% [1,00%; 8,30%] p=0,0121
Ödem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0856					
0	11/138 (8,0%)	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [3,50%; 12,50%] p=0,0005

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	10/283 (3,5%)	2/279 (0,7%)	5,07 [1,10; 23,37] p=0,0210	4,93 [1,09; 22,30] p=0,0383	2,80% [0,40%; 5,20%] p=0,0197
Ödem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0991					
Weiblich	12/268 (4,5%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50% [2,00%; 7,00%] p=0,0004
Männlich	9/153 (5,9%)	2/178 (1,1%)	5,50 [1,17; 25,86] p=0,0162	5,24 [1,15; 23,86] p=0,0324	4,80% [0,70%; 8,80%] p=0,0209
Ödem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1782					
Exon 19 Deletion	13/253 (5,1%)	2/257 (0,8%)	6,91 [1,54; 30,92] p=0,0036	6,60 [1,50; 28,96] p=0,0123	4,40% [1,40%; 7,30%] p=0,0035
Exon 21 L858R Substitution	8/168 (4,8%)	0/171 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [1,50%; 8,00%] p=0,0038
Ödem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6352					
Nein	14/249 (5,6%)	1/255 (0,4%)	15,13 [1,97; 115,97] p=0,0006	14,34 [1,90; 108,21] p=0,0098	5,20% [2,30%; 8,20%] p=0,0005
Ja	7/172 (4,1%)	1/173 (0,6%)	7,30 [0,89; 59,96] p=0,0314	7,04 [0,88; 56,62] p=0,0665	3,50% [0,30%; 6,70%] p=0,0304
Ödem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4830					
Asiatisch	15/248 (6,0%)	1/250 (0,4%)	16,03 [2,10; 122,31] p=0,0004	15,12 [2,01; 113,60] p=0,0083	5,60% [2,60%; 8,70%] p=0,0003
Nicht asiatisch	5/171 (2,9%)	1/177 (0,6%)	5,30 [0,61; 45,85] p=0,0915	5,17 [0,61; 43,84] p=0,1316	2,40% [-0,40%; 5,10%] p=0,0934
Ödem (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1465					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	12/188 (6,4%)	2/191 (1,0%)	6,44 [1,42; 29,20] p=0,0060	6,10 [1,38; 26,87] p=0,0169	5,30% [1,60%; 9,10%] p=0,0057
< 65	9/233 (3,9%)	0/237 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,90% [1,40%; 6,30%] p=0,0022

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-223: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	216/421 (51,3%)	27/428 (6,3%)	16,45 [10,57; 25,62] p<0,0001	8,09 [5,56; 11,76] p<0,0001	44,90% [39,60%; 50,20%] p<0,0001
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1418					
< 75	191/372 (51,3%)	26/376 (6,9%)	14,21 [9,08; 22,22] p<0,0001	7,42 [5,06; 10,90] p<0,0001	44,40% [38,70%; 50,10%] p<0,0001
≥ 75	25/49 (51,0%)	1/52 (1,9%)	53,13 [6,79; 415,49] p<0,0001	26,53 [3,74; 188,41] p=0,0010	49,10% [34,60%; 63,60%] p<0,0001
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1359					
< 80	195/369 (52,8%)	21/367 (5,7%)	18,46 [11,36; 30,01] p<0,0001	9,23 [6,03; 14,14] p<0,0001	47,10% [41,50%; 52,70%] p<0,0001
≥ 80	21/52 (40,4%)	6/61 (9,8%)	6,21 [2,27; 17,02] p=0,0002	4,11 [1,79; 9,40] p=0,0008	30,50% [15,30%; 45,80%] p<0,0001
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7098					
Nein	153/292 (52,4%)	18/294 (6,1%)	16,88 [9,94; 28,65] p<0,0001	8,56 [5,40; 13,57] p<0,0001	46,30% [39,90%; 52,60%] p<0,0001
Ja	63/129 (48,8%)	9/134 (6,7%)	13,26 [6,20; 28,33] p<0,0001	7,27 [3,78; 14,00] p<0,0001	42,10% [32,50%; 51,70%] p<0,0001
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6055					
1	151/283 (53,4%)	17/279 (6,1%)	17,63 [10,24; 30,35] p<0,0001	8,76 [5,46; 14,06] p<0,0001	47,30% [40,80%; 53,70%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	65/138 (47,1%)	10/149 (6,7%)	12,38 [6,00; 25,52] p<0,0001	7,02 [3,76; 13,10] p<0,0001	40,40% [31,10%; 49,60%] p<0,0001
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2586					
Weiblich	140/268 (52,2%)	13/250 (5,2%)	19,94 [10,86; 36,61] p<0,0001	10,05 [5,84; 17,27] p<0,0001	47,00% [40,50%; 53,60%] p<0,0001
Männlich	76/153 (49,7%)	14/178 (7,9%)	11,56 [6,15; 21,73] p<0,0001	6,32 [3,73; 10,70] p<0,0001	41,80% [33,00%; 50,70%] p<0,0001
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0931					
Exon 19 Deletion	125/253 (49,4%)	11/257 (4,3%)	21,84 [11,37; 41,93] p<0,0001	11,54 [6,39; 20,85] p<0,0001	45,10% [38,50%; 51,80%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	91/168 (54,2%)	16/171 (9,4%)	11,45 [6,30; 20,81] p<0,0001	5,79 [3,56; 9,42] p<0,0001	44,80% [36,10%; 53,50%] p<0,0001
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8564					
Nein	123/249 (49,4%)	15/255 (5,9%)	15,62 [8,77; 27,83] p<0,0001	8,40 [5,06; 13,94] p<0,0001	43,50% [36,70%; 50,40%] p<0,0001
Ja	93/172 (54,1%)	12/173 (6,9%)	15,79 [8,17; 30,52] p<0,0001	7,79 [4,44; 13,69] p<0,0001	47,10% [38,80%; 55,50%] p<0,0001
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8742					
Asiatisch	150/248 (60,5%)	19/250 (7,6%)	18,61 [10,93; 31,70] p<0,0001	7,96 [5,11; 12,40] p<0,0001	52,90% [46,00%; 59,80%] p<0,0001
Nicht asiatisch	66/171 (38,6%)	8/177 (4,5%)	13,28 [6,13; 28,77] p<0,0001	8,54 [4,23; 17,25] p<0,0001	34,10% [26,20%; 42,00%] p<0,0001
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9249					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	122/233 (52,4%)	15/237 (6,3%)	16,27 [9,08; 29,13] p<0,0001	8,27 [4,99; 13,71] p<0,0001	46,00% [38,90%; 53,20%] p<0,0001
≥ 65	94/188 (50,0%)	12/191 (6,3%)	14,92 [7,78; 28,59] p<0,0001	7,96 [4,52; 14,02] p<0,0001	43,70% [35,80%; 51,60%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-224: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Appetit vermindert (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	111/421 (26,4%)	81/428 (18,9%)	1,54 [1,11; 2,13] p=0,0096	1,39 [1,08; 1,79] p=0,0102	7,40% [1,80%; 13,00%] p=0,0094
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1432					
< 75	95/372 (25,5%)	62/376 (16,5%)	1,74 [1,21; 2,49] p=0,0024	1,55 [1,16; 2,06] p=0,0027	9,00% [3,20%; 14,90%] p=0,0023
≥ 75	16/49 (32,7%)	19/52 (36,5%)	0,84 [0,37; 1,92] p=0,6832	0,89 [0,52; 1,53] p=0,6824	-3,90% [-22,40%; 14,70%] p=0,6812
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8884					
< 80	101/369 (27,4%)	72/367 (19,6%)	1,54 [1,09; 2,18] p=0,0132	1,40 [1,07; 1,82] p=0,0140	7,80% [1,70%; 13,90%] p=0,0127
≥ 80	10/52 (19,2%)	9/61 (14,8%)	1,38 [0,51; 3,69] p=0,5278	1,30 [0,57; 2,96] p=0,5270	4,50% [-9,40%; 18,40%] p=0,5287
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,1569					
Nein	85/292 (29,1%)	54/294 (18,4%)	1,82 [1,24; 2,69] p=0,0023	1,58 [1,17; 2,14] p=0,0026	10,70% [3,90%; 17,60%] p=0,0021
Ja	26/129 (20,2%)	27/134 (20,1%)	1,00 [0,55; 1,83] p=0,9991	1,00 [0,62; 1,62] p=0,9991	0,00% [-9,70%; 9,70%] p=0,9991
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,2179					
1	85/283 (30,0%)	54/279 (19,4%)	1,79 [1,21; 2,64] p=0,0034	1,55 [1,15; 2,09] p=0,0039	10,70% [3,60%; 17,80%] p=0,0031

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	26/138 (18,8%)	27/149 (18,1%)	1,05 [0,58; 1,91] p=0,8755	1,04 [0,64; 1,69] p=0,8752	0,70% [-8,30%; 9,70%] p=0,8753
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8030					
Weiblich	76/268 (28,4%)	50/250 (20,0%)	1,58 [1,05; 2,38] p=0,0269	1,42 [1,04; 1,94] p=0,0285	8,40% [1,00%; 15,70%] p=0,0254
Männlich	35/153 (22,9%)	31/178 (17,4%)	1,41 [0,82; 2,42] p=0,2158	1,31 [0,85; 2,02] p=0,2164	5,50% [-3,20%; 14,10%] p=0,2176
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1942					
Exon 19 Deletion	64/253 (25,3%)	39/257 (15,2%)	1,89 [1,22; 2,95] p=0,0045	1,67 [1,17; 2,38] p=0,0052	10,10% [3,20%; 17,00%] p=0,0042
Exon 21 L858R Substitution	47/168 (28,0%)	42/171 (24,6%)	1,19 [0,73; 1,94] p=0,4756	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4755	3,40% [-5,90%; 12,80%] p=0,4748
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,3406					
Nein	59/249 (23,7%)	49/255 (19,2%)	1,30 [0,85; 2,00] p=0,2209	1,23 [0,88; 1,73] p=0,2219	4,50% [-2,70%; 11,60%] p=0,2202
Ja	52/172 (30,2%)	32/173 (18,5%)	1,91 [1,15; 3,16] p=0,0112	1,63 [1,11; 2,41] p=0,0127	11,70% [2,80%; 20,70%] p=0,0104
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1640					
Asiatisch	74/248 (29,8%)	46/250 (18,4%)	1,89 [1,24; 2,87] p=0,0029	1,62 [1,17; 2,24] p=0,0034	11,40% [4,00%; 18,90%] p=0,0026
Nicht asiatisch	36/171 (21,1%)	35/177 (19,8%)	1,08 [0,64; 1,82] p=0,7676	1,06 [0,70; 1,61] p=0,7673	1,30% [-7,20%; 9,80%] p=0,7674
Appetit vermindert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0143					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	58/233 (24,9%)	28/237 (11,8%)	2,47 [1,51; 4,05] p=0,0002	2,11 [1,39; 3,19] p=0,0004	13,10% [6,20%; 20,00%] p=0,0002
≥ 65	53/188 (28,2%)	53/191 (27,7%)	1,02 [0,65; 1,60] p=0,9236	1,02 [0,73; 1,40] p=0,9235	0,40% [-8,60%; 9,50%] p=0,9235

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-225: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/421 (14,7%)	35/428 (8,2%)	1,97 [1,26; 3,08] p=0,0025	1,79 [1,22; 2,63] p=0,0030	6,50% [2,30%; 10,70%] p=0,0024
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2176					
< 75	54/372 (14,5%)	33/376 (8,8%)	1,76 [1,11; 2,79] p=0,0144	1,65 [1,10; 2,49] p=0,0158	5,70% [1,20%; 10,30%] p=0,0141
≥ 75	8/49 (16,3%)	2/52 (3,8%)	4,88 [0,98; 24,25] p=0,0368	4,25 [0,95; 19,02] p=0,0588	12,50% [0,90%; 24,10%] p=0,0349
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6383					
< 80	54/369 (14,6%)	31/367 (8,4%)	1,86 [1,16; 2,97] p=0,0087	1,73 [1,14; 2,63] p=0,0099	6,20% [1,60%; 10,80%] p=0,0083
≥ 80	8/52 (15,4%)	4/61 (6,6%)	2,59 [0,73; 9,16] p=0,1307	2,35 [0,75; 7,35] p=0,1432	8,80% [-2,80%; 20,40%] p=0,1361
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2205					
Nein	45/292 (15,4%)	29/294 (9,9%)	1,67 [1,01; 2,74] p=0,0434	1,56 [1,01; 2,42] p=0,0457	5,50% [0,20%; 10,90%] p=0,0427
Ja	17/129 (13,2%)	6/134 (4,5%)	3,24 [1,23; 8,50] p=0,0127	2,94 [1,20; 7,23] p=0,0186	8,70% [1,90%; 15,50%] p=0,0122
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0344					
1	52/283 (18,4%)	22/279 (7,9%)	2,63 [1,55; 4,46] p=0,0002	2,33 [1,46; 3,73] p=0,0004	10,50% [5,00%; 16,00%] p=0,0002

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	10/138 (7,2%)	13/149 (8,7%)	0,82 [0,35; 1,93] p=0,6454	0,83 [0,38; 1,83] p=0,6456	-1,50% [-7,70%; 4,80%] p=0,6437
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3293					
Weiblich	36/268 (13,4%)	22/250 (8,8%)	1,61 [0,92; 2,82] p=0,0951	1,53 [0,92; 2,52] p=0,0984	4,60% [-0,80%; 10,00%] p=0,0918
Männlich	26/153 (17,0%)	13/178 (7,3%)	2,60 [1,28; 5,26] p=0,0065	2,33 [1,24; 4,37] p=0,0086	9,70% [2,60%; 16,80%] p=0,0072
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1198					
Exon 19 Deletion	35/253 (13,8%)	14/257 (5,4%)	2,79 [1,46; 5,32] p=0,0013	2,54 [1,40; 4,60] p=0,0021	8,40% [3,30%; 13,50%] p=0,0012
Exon 21 L858R Substitution	27/168 (16,1%)	21/171 (12,3%)	1,37 [0,74; 2,53] p=0,3176	1,31 [0,77; 2,22] p=0,3189	3,80% [-3,60%; 11,20%] p=0,3166
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8315					
Nein	33/249 (13,3%)	18/255 (7,1%)	2,01 [1,10; 3,68] p=0,0213	1,88 [1,09; 3,25] p=0,0240	6,20% [0,90%; 11,40%] p=0,0209
Ja	29/172 (16,9%)	17/173 (9,8%)	1,86 [0,98; 3,53] p=0,0550	1,72 [0,98; 3,00] p=0,0589	7,00% [-0,10%; 14,20%] p=0,0535
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6670					
Asiatisch	52/248 (21,0%)	28/250 (11,2%)	2,10 [1,28; 3,46] p=0,0030	1,87 [1,23; 2,86] p=0,0038	9,80% [3,40%; 16,20%] p=0,0028
Nicht asiatisch	10/171 (5,8%)	7/177 (4,0%)	1,51 [0,56; 4,06] p=0,4134	1,48 [0,58; 3,80] p=0,4161	1,90% [-2,60%; 6,40%] p=0,4138
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9496					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	35/233 (15,0%)	20/237 (8,4%)	1,92 [1,07; 3,43] p=0,0266	1,78 [1,06; 2,99] p=0,0294	6,60% [0,80%; 12,40%] p=0,0260
≥ 65	27/188 (14,4%)	15/191 (7,9%)	1,97 [1,01; 3,83] p=0,0439	1,83 [1,00; 3,33] p=0,0480	6,50% [0,20%; 12,80%] p=0,0429

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-226: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	97/421 (23,0%)	38/428 (8,9%)	3,08 [2,05; 4,61] p<0,0001	2,60 [1,83; 3,69] p<0,0001	14,20% [9,30%; 19,00%] p<0,0001
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7902					
< 75	91/372 (24,5%)	36/376 (9,6%)	3,06 [2,02; 4,64] p<0,0001	2,56 [1,79; 3,66] p<0,0001	14,90% [9,60%; 20,20%] p<0,0001
≥ 75	6/49 (12,2%)	2/52 (3,8%)	3,49 [0,67; 18,19] p=0,1201	3,18 [0,67; 15,03] p=0,1436	8,40% [-2,20%; 19,00%] p=0,1191
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6217					
< 80	83/369 (22,5%)	33/367 (9,0%)	2,94 [1,91; 4,53] p<0,0001	2,50 [1,72; 3,65] p<0,0001	13,50% [8,30%; 18,70%] p<0,0001
≥ 80	14/52 (26,9%)	5/61 (8,2%)	4,13 [1,37; 12,41] p=0,0083	3,29 [1,27; 8,51] p=0,0143	18,70% [4,80%; 32,60%] p=0,0082
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4144					
Nein	69/292 (23,6%)	24/294 (8,2%)	3,48 [2,12; 5,72] p<0,0001	2,90 [1,87; 4,47] p<0,0001	15,50% [9,70%; 21,30%] p<0,0001
Ja	28/129 (21,7%)	14/134 (10,4%)	2,38 [1,19; 4,76] p=0,0129	2,08 [1,15; 3,76] p=0,0159	11,30% [2,50%; 20,10%] p=0,0122
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3792					
1	73/283 (25,8%)	25/279 (9,0%)	3,53 [2,17; 5,76] p<0,0001	2,88 [1,89; 4,39] p<0,0001	16,80% [10,70%; 22,90%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	24/138 (17,4%)	13/149 (8,7%)	2,20 [1,07; 4,52] p=0,0289	1,99 [1,06; 3,76] p=0,0330	8,70% [0,90%; 16,40%] p=0,0290
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0053					
Weiblich	71/268 (26,5%)	16/250 (6,4%)	5,27 [2,97; 9,36] p<0,0001	4,14 [2,48; 6,92] p<0,0001	20,10% [14,00%; 26,20%] p<0,0001
Männlich	26/153 (17,0%)	22/178 (12,4%)	1,45 [0,79; 2,68] p=0,2333	1,38 [0,81; 2,32] p=0,2346	4,60% [-3,00%; 12,30%] p=0,2362
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1152					
Exon 19 Deletion	58/253 (22,9%)	17/257 (6,6%)	4,20 [2,37; 7,45] p<0,0001	3,47 [2,08; 5,78] p<0,0001	16,30% [10,30%; 22,30%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	39/168 (23,2%)	21/171 (12,3%)	2,16 [1,21; 3,86] p=0,0085	1,89 [1,16; 3,07] p=0,0102	10,90% [2,90%; 19,00%] p=0,0078
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8203					
Nein	64/249 (25,7%)	26/255 (10,2%)	3,05 [1,86; 5,00] p<0,0001	2,52 [1,66; 3,84] p<0,0001	15,50% [8,90%; 22,10%] p<0,0001
Ja	33/172 (19,2%)	12/173 (6,9%)	3,19 [1,58; 6,41] p=0,0007	2,77 [1,48; 5,17] p=0,0014	12,20% [5,30%; 19,20%] p=0,0006
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2982					
Asiatisch	55/248 (22,2%)	25/250 (10,0%)	2,56 [1,54; 4,27] p=0,0002	2,22 [1,43; 3,44] p=0,0004	12,20% [5,80%; 18,50%] p=0,0002
Nicht asiatisch	42/171 (24,6%)	13/177 (7,3%)	4,11 [2,12; 7,97] p<0,0001	3,34 [1,86; 6,01] p<0,0001	17,20% [9,70%; 24,70%] p<0,0001
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8907					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	60/233 (25,8%)	24/237 (10,1%)	3,08 [1,84; 5,15] p<0,0001	2,54 [1,64; 3,94] p<0,0001	15,60% [8,80%; 22,40%] p<0,0001
≥ 65	37/188 (19,7%)	14/191 (7,3%)	3,10 [1,61; 5,95] p=0,0004	2,69 [1,50; 4,80] p=0,0009	12,40% [5,60%; 19,10%] p=0,0004

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-227: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	23/421 (5,5%)	9/428 (2,1%)	2,76 [1,25; 6,09] p=0,0092	2,63 [1,23; 5,64] p=0,0126	3,40% [0,80%; 5,90%] p=0,0090
Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0715					
< 75	20/372 (5,4%)	5/376 (1,3%)	4,22 [1,56; 11,36] p=0,0021	4,04 [1,53; 10,66] p=0,0047	4,00% [1,50%; 6,60%] p=0,0020
≥ 75	3/49 (6,1%)	4/52 (7,7%)	0,78 [0,17; 3,69] p=0,7574	0,80 [0,19; 3,38] p=0,7569	-1,60% [-11,40%; 8,30%] p=0,7554
Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3964					
< 80	21/369 (5,7%)	7/367 (1,9%)	3,10 [1,30; 7,39] p=0,0073	2,98 [1,28; 6,93] p=0,0110	3,80% [1,00%; 6,50%] p=0,0069
≥ 80	2/52 (3,8%)	2/61 (3,3%)	1,18 [0,16; 8,68] p=0,8713	1,17 [0,17; 8,04] p=0,8709	0,60% [-6,30%; 7,40%] p=0,8715
Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3576					
Nein	19/292 (6,5%)	6/294 (2,0%)	3,34 [1,31; 8,49] p=0,0075	3,19 [1,29; 7,87] p=0,0119	4,50% [1,20%; 7,70%] p=0,0072
Ja	4/129 (3,1%)	3/134 (2,2%)	1,40 [0,31; 6,37] p=0,6648	1,39 [0,32; 6,07] p=0,6656	0,90% [-3,00%; 4,80%] p=0,6650
Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8512					
1	15/283 (5,3%)	6/279 (2,2%)	2,55 [0,97; 6,66] p=0,0492	2,46 [0,97; 6,26] p=0,0579	3,10% [0,00%; 6,30%] p=0,0476

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	8/138 (5,8%)	3/149 (2,0%)	3,00 [0,78; 11,53] p=0,0959	2,88 [0,78; 10,63] p=0,1126	3,80% [-0,70%; 8,30%] p=0,0997
Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8377					
Weiblich	18/268 (6,7%)	7/250 (2,8%)	2,50 [1,03; 6,09] p=0,0379	2,40 [1,02; 5,64] p=0,0451	3,90% [0,30%; 7,50%] p=0,0344
Männlich	5/153 (3,3%)	2/178 (1,1%)	2,97 [0,57; 15,55] p=0,1771	2,91 [0,57; 14,78] p=0,1980	2,10% [-1,10%; 5,40%] p=0,1911
Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6866					
Exon 19 Deletion	17/253 (6,7%)	6/257 (2,3%)	3,01 [1,17; 7,77] p=0,0172	2,88 [1,15; 7,18] p=0,0234	4,40% [0,80%; 8,00%] p=0,0168
Exon 21 L858R Substitution	6/168 (3,6%)	3/171 (1,8%)	2,07 [0,51; 8,43] p=0,2988	2,04 [0,52; 8,01] p=0,3090	1,80% [-1,60%; 5,20%] p=0,2988
Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9553					
Nein	15/249 (6,0%)	6/255 (2,4%)	2,66 [1,01; 6,97] p=0,0394	2,56 [1,01; 6,49] p=0,0477	3,70% [0,20%; 7,20%] p=0,0394
Ja	8/172 (4,7%)	3/173 (1,7%)	2,76 [0,72; 10,60] p=0,1236	2,68 [0,72; 9,94] p=0,1399	2,90% [-0,80%; 6,60%] p=0,1223
Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1631					
Nicht asiatisch	15/171 (8,8%)	8/177 (4,5%)	2,03 [0,84; 4,92] p=0,1110	1,94 [0,84; 4,46] p=0,1182	4,30% [-1,00%; 9,50%] p=0,1110
Asiatisch	8/248 (3,2%)	1/250 (0,4%)	8,30 [1,03; 66,86] p=0,0181	8,06 [1,02; 64,00] p=0,0482	2,80% [0,50%; 5,20%] p=0,0176
Hypomagnesiämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,5956					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	13/188 (6,9%)	6/191 (3,1%)	2,29 [0,85; 6,16] p=0,0928	2,20 [0,85; 5,67] p=0,1022	3,80% [-0,60%; 8,20%] p=0,0920
< 65	10/233 (4,3%)	3/237 (1,3%)	3,50 [0,95; 12,88] p=0,0457	3,39 [0,94; 12,16] p=0,0610	3,00% [0,10%; 6,00%] p=0,0455

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-228: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	22/421 (5,2%)	5/428 (1,2%)	4,82 [1,79; 13,02] p=0,0007	4,45 [1,71; 11,57] p=0,0022	4,00% [1,70%; 6,40%] p=0,0007
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2424					
< 75	19/372 (5,1%)	5/376 (1,3%)	3,99 [1,48; 10,81] p=0,0034	3,84 [1,45; 10,18] p=0,0068	3,80% [1,30%; 6,30%] p=0,0033
≥ 75	3/49 (6,1%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [-0,60%; 12,80%] p=0,0738
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3210					
< 80	20/369 (5,4%)	5/367 (1,4%)	4,15 [1,54; 11,18] p=0,0024	3,98 [1,51; 10,49] p=0,0052	4,10% [1,50%; 6,70%] p=0,0022
≥ 80	2/52 (3,8%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 9,10%] p=0,1492
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,1252					
Nein	17/292 (5,8%)	5/294 (1,7%)	3,57 [1,30; 9,82] p=0,0087	3,42 [1,28; 9,16] p=0,0142	4,10% [1,10%; 7,20%] p=0,0084
Ja	5/129 (3,9%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,90% [0,50%; 7,20%] p=0,0226
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3548					
1	18/283 (6,4%)	3/279 (1,1%)	6,25 [1,82; 21,46] p=0,0010	5,92 [1,76; 19,86] p=0,0040	5,30% [2,20%; 8,40%] p=0,0008

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	4/138 (2,9%)	2/149 (1,3%)	2,19 [0,40; 12,17] p=0,3580	2,16 [0,40; 11,60] p=0,3695	1,60% [-1,80%; 4,90%] p=0,3631
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0457					
Weiblich	15/268 (5,6%)	5/250 (2,0%)	2,90 [1,04; 8,12] p=0,0339	2,80 [1,03; 7,59] p=0,0431	3,60% [0,30%; 6,90%] p=0,0302
Männlich	7/153 (4,6%)	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,60% [1,30%; 7,90%] p=0,0068
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9718					
Exon 21 L858R Substitution	13/168 (7,7%)	3/171 (1,8%)	4,70 [1,31; 16,80] p=0,0095	4,41 [1,28; 15,20] p=0,0187	6,00% [1,50%; 10,50%] p=0,0091
Exon 19 Deletion	9/253 (3,6%)	2/257 (0,8%)	4,70 [1,01; 21,98] p=0,0309	4,57 [1,00; 20,95] p=0,0504	2,80% [0,30%; 5,30%] p=0,0308
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6720					
Nein	11/249 (4,4%)	2/255 (0,8%)	5,85 [1,28; 26,65] p=0,0102	5,63 [1,26; 25,16] p=0,0236	3,60% [0,90%; 6,40%] p=0,0102
Ja	11/172 (6,4%)	3/173 (1,7%)	3,87 [1,06; 14,13] p=0,0285	3,69 [1,05; 12,99] p=0,0422	4,70% [0,50%; 8,80%] p=0,0274
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2468					
Asiatisch	19/248 (7,7%)	5/250 (2,0%)	4,07 [1,49; 11,07] p=0,0032	3,83 [1,45; 10,10] p=0,0066	5,70% [1,90%; 9,40%] p=0,0030
Nicht asiatisch	3/171 (1,8%)	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,20%; 3,70%] p=0,0806
Hypoproteinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1057					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	13/188 (6,9%)	1/191 (0,5%)	14,11 [1,83; 109,01] p=0,0010	13,21 [1,75; 99,96] p=0,0124	6,40% [2,60%; 10,20%] p=0,0009
< 65	9/233 (3,9%)	4/237 (1,7%)	2,34 [0,71; 7,71] p=0,1510	2,29 [0,71; 7,33] p=0,1632	2,20% [-0,80%; 5,10%] p=0,1510

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-229: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hyperamylasämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hyperamylasämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/421 (2,9%)	3/428 (0,7%)	4,08 [1,16; 14,29] p=0,0173	4,00 [1,14; 13,97] p=0,0300	2,10% [0,40%; 3,90%] p=0,0187
Hyperamylasämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=1,0000					
< 75	12/372 (3,2%)	3/376 (0,8%)	4,14 [1,16; 14,81] p=0,0179	4,04 [1,15; 14,21] p=0,0294	2,40% [0,40%; 4,40%] p=0,0178
≥ 75	0/49 (0,0%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Hyperamylasämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4649					
< 80	11/369 (3,0%)	3/367 (0,8%)	3,73 [1,03; 13,47] p=0,0318	3,65 [1,03; 12,96] p=0,0456	2,20% [0,20%; 4,10%] p=0,0309
≥ 80	1/52 (1,9%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,70%] p=0,3126
Hyperamylasämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1094					
Nicht asiatisch	9/171 (5,3%)	1/177 (0,6%)	9,78 [1,23; 78,03] p=0,0088	9,32 [1,19; 72,75] p=0,0333	4,70% [1,20%; 8,20%] p=0,0090
Asiatisch	2/248 (0,8%)	2/250 (0,8%)	1,01 [0,14; 7,21] p=0,9936	1,01 [0,14; 7,10] p=0,9936	0,00% [-1,60%; 1,60%] p=0,9936

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-230: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hyperurikämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/421 (1,4%)	18/428 (4,2%)	0,33 [0,13; 0,83] p=0,0129	0,34 [0,14; 0,83] p=0,0188	-2,80% [-5,00%; -0,60%] p=0,0130
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=NA					
< 75	6/372 (1,6%)	18/376 (4,8%)	0,33 [0,13; 0,83] p=0,0138	0,34 [0,14; 0,84] p=0,0195	-3,20% [-5,70%; -0,70%] p=0,0132
≥ 75	0/49 (0,0%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0760					
< 80	4/369 (1,1%)	17/367 (4,6%)	0,23 [0,07; 0,68] p=0,0039	0,23 [0,08; 0,69] p=0,0084	-3,50% [-5,90%; -1,20%] p=0,0037
≥ 80	2/52 (3,8%)	1/61 (1,6%)	2,40 [0,21; 27,25] p=0,4690	2,35 [0,22; 25,14] p=0,4810	2,20% [-3,90%; 8,30%] p=0,4798
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3107					
Nein	5/292 (1,7%)	11/294 (3,7%)	0,45 [0,15; 1,31] p=0,1321	0,46 [0,16; 1,30] p=0,1425	-2,00% [-4,70%; 0,60%] p=0,1306
Ja	1/129 (0,8%)	7/134 (5,2%)	0,14 [0,02; 1,17] p=0,0361	0,15 [0,02; 1,19] p=0,0724	-4,40% [-8,50%; -0,40%] p=0,0317
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8266					
1	5/283 (1,8%)	14/279 (5,0%)	0,34 [0,12; 0,96] p=0,0331	0,35 [0,13; 0,96] p=0,0423	-3,30% [-6,20%; -0,30%] p=0,0329
0	1/138 (0,7%)	4/149 (2,7%)	0,27 [0,03; 2,40] p=0,2056	0,27 [0,03; 2,39] p=0,2388	-2,00% [-4,90%; 1,00%] p=0,1938

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2369					
Männlich	4/153 (2,6%)	8/178 (4,5%)	0,57 [0,17; 1,93] p=0,3623	0,58 [0,18; 1,89] p=0,3684	-1,90% [-5,80%; 2,10%] p=0,3517
Weiblich	2/268 (0,7%)	10/250 (4,0%)	0,18 [0,04; 0,83] p=0,0140	0,19 [0,04; 0,84] p=0,0291	-3,30% [-5,90%; -0,60%] p=0,0157
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0289					
Exon 19 Deletion	5/253 (2,0%)	6/257 (2,3%)	0,84 [0,25; 2,80] p=0,7808	0,85 [0,26; 2,74] p=0,7809	-0,40% [-2,90%; 2,20%] p=0,7805
Exon 21 L858R Substitution	1/168 (0,6%)	12/171 (7,0%)	0,08 [0,01; 0,62] p=0,0021	0,09 [0,01; 0,65] p=0,0171	-6,40% [-10,40%; -2,40%] p=0,0017
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9856					
Nein	4/249 (1,6%)	12/255 (4,7%)	0,33 [0,10; 1,04] p=0,0474	0,34 [0,11; 1,04] p=0,0595	-3,10% [-6,10%; -0,10%] p=0,0451
Ja	2/172 (1,2%)	6/173 (3,5%)	0,33 [0,07; 1,65] p=0,1554	0,34 [0,07; 1,64] p=0,1769	-2,30% [-5,50%; 0,90%] p=0,1530
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4152					
Asiatisch	5/248 (2,0%)	17/250 (6,8%)	0,28 [0,10; 0,78] p=0,0095	0,30 [0,11; 0,79] p=0,0152	-4,80% [-8,40%; -1,20%] p=0,0088
Nicht asiatisch	1/171 (0,6%)	1/177 (0,6%)	1,03 [0,06; 16,68] p=0,9805	1,03 [0,07; 16,42] p=0,9805	0,00% [-1,60%; 1,60%] p=0,9805
Hyperurikämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4183					
< 65	5/233 (2,1%)	12/237 (5,1%)	0,41 [0,14; 1,19] p=0,0907	0,42 [0,15; 1,18] p=0,1015	-2,90% [-6,30%; 0,40%] p=0,0883

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	1/188 (0,5%)	6/191 (3,1%)	0,17 [0,02; 1,38] p=0,0596	0,17 [0,02; 1,39] p=0,0986	-2,60% [-5,30%; 0,10%] p=0,0567

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-231: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Sturz (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/421 (4,0%)	4/428 (0,9%)	4,52 [1,51; 13,54] p=0,0032	4,33 [1,48; 12,62] p=0,0073	3,10% [1,00%; 5,20%] p=0,0034
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4674					
< 75	12/372 (3,2%)	2/376 (0,5%)	6,23 [1,39; 28,05] p=0,0066	6,07 [1,37; 26,91] p=0,0177	2,70% [0,80%; 4,60%] p=0,0065
≥ 75	5/49 (10,2%)	2/52 (3,8%)	2,84 [0,53; 15,38] p=0,2109	2,65 [0,54; 13,04] p=0,2299	6,40% [-3,60%; 16,30%] p=0,2108
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3409					
< 80	16/369 (4,3%)	3/367 (0,8%)	5,50 [1,59; 19,04] p=0,0026	5,30 [1,56; 18,05] p=0,0076	3,50% [1,20%; 5,80%] p=0,0024
≥ 80	1/52 (1,9%)	1/61 (1,6%)	1,18 [0,07; 19,29] p=0,9096	1,17 [0,07; 18,30] p=0,9093	0,30% [-4,60%; 5,20%] p=0,9098
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7600					
Nein	14/292 (4,8%)	3/294 (1,0%)	4,88 [1,39; 17,18] p=0,0065	4,70 [1,36; 16,18] p=0,0142	3,80% [1,10%; 6,50%] p=0,0063
Ja	3/129 (2,3%)	1/134 (0,7%)	3,17 [0,33; 30,84] p=0,2964	3,12 [0,33; 29,57] p=0,3222	1,60% [-1,40%; 4,60%] p=0,2991
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0191					
0	9/138 (6,5%)	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,50% [2,40%; 10,60%] p=0,0019

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	8/283 (2,8%)	4/279 (1,4%)	2,00 [0,59; 6,72] p=0,2537	1,97 [0,60; 6,47] p=0,2630	1,40% [-1,00%; 3,80%] p=0,2517
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3582					
Weiblich	16/268 (6,0%)	3/250 (1,2%)	5,23 [1,50; 18,16] p=0,0039	4,97 [1,47; 16,87] p=0,0100	4,80% [1,60%; 7,90%] p=0,0029
Männlich	1/153 (0,7%)	1/178 (0,6%)	1,16 [0,07; 18,77] p=0,9146	1,16 [0,07; 18,44] p=0,9145	0,10% [-1,60%; 1,80%] p=0,9149
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,5911					
Exon 19 Deletion	11/253 (4,3%)	2/257 (0,8%)	5,79 [1,27; 26,41] p=0,0106	5,59 [1,25; 24,95] p=0,0243	3,60% [0,80%; 6,30%] p=0,0105
Exon 21 L858R Substitution	6/168 (3,6%)	2/171 (1,2%)	3,13 [0,62; 15,73] p=0,1458	3,05 [0,63; 14,91] p=0,1677	2,40% [-0,80%; 5,60%] p=0,1457
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2963					
Nein	9/249 (3,6%)	1/255 (0,4%)	9,53 [1,20; 75,75] p=0,0096	9,22 [1,18; 72,21] p=0,0345	3,20% [0,80%; 5,70%] p=0,0097
Ja	8/172 (4,7%)	3/173 (1,7%)	2,76 [0,72; 10,60] p=0,1236	2,68 [0,72; 9,94] p=0,1399	2,90% [-0,80%; 6,60%] p=0,1223
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5416					
Asiatisch	9/248 (3,6%)	1/250 (0,4%)	9,38 [1,18; 74,58] p=0,0103	9,07 [1,16; 71,08] p=0,0358	3,20% [0,80%; 5,70%] p=0,0100
Nicht asiatisch	8/171 (4,7%)	2/177 (1,1%)	4,29 [0,90; 20,52] p=0,0479	4,14 [0,89; 19,22] p=0,0697	3,50% [0,00%; 7,10%] p=0,0486
Sturz (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9514					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	13/188 (6,9%)	3/191 (1,6%)	4,66 [1,30; 16,61] p=0,0098	4,40 [1,27; 15,20] p=0,0191	5,30% [1,30%; 9,40%] p=0,0094
< 65	4/233 (1,7%)	1/237 (0,4%)	4,12 [0,46; 37,16] p=0,1718	4,07 [0,46; 36,13] p=0,2079	1,30% [-0,60%; 3,20%] p=0,1726

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-232: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	166/421 (39,4%)	66/428 (15,4%)	3,59 [2,58; 4,99] p<0,0001	2,56 [1,99; 3,28] p<0,0001	24,00% [18,20%; 29,80%] p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7312					
< 75	156/372 (41,9%)	61/376 (16,2%)	3,73 [2,65; 5,25] p<0,0001	2,58 [2,00; 3,35] p<0,0001	25,70% [19,50%; 32,00%] p<0,0001
≥ 75	10/49 (20,4%)	5/52 (9,6%)	2,41 [0,76; 7,65] p=0,1293	2,12 [0,78; 5,77] p=0,1402	10,80% [-3,00%; 24,60%] p=0,1264
Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5753					
< 80	142/369 (38,5%)	57/367 (15,5%)	3,40 [2,39; 4,84] p<0,0001	2,48 [1,89; 3,25] p<0,0001	23,00% [16,80%; 29,10%] p<0,0001
≥ 80	24/52 (46,2%)	9/61 (14,8%)	4,95 [2,03; 12,10] p=0,0003	3,13 [1,60; 6,12] p=0,0009	31,40% [15,20%; 47,60%] p=0,0001
Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9428					
Nein	111/292 (38,0%)	44/294 (15,0%)	3,48 [2,34; 5,19] p<0,0001	2,54 [1,86; 3,46] p<0,0001	23,00% [16,10%; 29,90%] p<0,0001
Ja	55/129 (42,6%)	22/134 (16,4%)	3,78 [2,13; 6,72] p<0,0001	2,60 [1,69; 4,00] p<0,0001	26,20% [15,60%; 36,80%] p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1585					
1	113/283 (39,9%)	37/279 (13,3%)	4,35 [2,86; 6,62] p<0,0001	3,01 [2,16; 4,20] p<0,0001	26,70% [19,70%; 33,60%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	53/138 (38,4%)	29/149 (19,5%)	2,58 [1,52; 4,39] p=0,0004	1,97 [1,34; 2,91] p=0,0006	18,90% [8,60%; 29,30%] p=0,0003
Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3200					
Weiblich	99/268 (36,9%)	31/250 (12,4%)	4,14 [2,64; 6,49] p<0,0001	2,98 [2,07; 4,29] p<0,0001	24,50% [17,50%; 31,60%] p<0,0001
Männlich	67/153 (43,8%)	35/178 (19,7%)	3,18 [1,95; 5,19] p<0,0001	2,23 [1,57; 3,15] p<0,0001	24,10% [14,30%; 33,90%] p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4723					
Exon 19 Deletion	105/253 (41,5%)	45/257 (17,5%)	3,34 [2,22; 5,02] p<0,0001	2,37 [1,75; 3,21] p<0,0001	24,00% [16,30%; 31,60%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	61/168 (36,3%)	21/171 (12,3%)	4,07 [2,34; 7,09] p<0,0001	2,96 [1,89; 4,63] p<0,0001	24,00% [15,20%; 32,80%] p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9718					
Nein	102/249 (41,0%)	41/255 (16,1%)	3,62 [2,38; 5,51] p<0,0001	2,55 [1,85; 3,50] p<0,0001	24,90% [17,30%; 32,50%] p<0,0001
Ja	64/172 (37,2%)	25/173 (14,5%)	3,51 [2,08; 5,93] p<0,0001	2,58 [1,71; 3,88] p<0,0001	22,80% [13,80%; 31,70%] p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2094					
Asiatisch	99/248 (39,9%)	45/250 (18,0%)	3,03 [2,01; 4,56] p<0,0001	2,22 [1,63; 3,01] p<0,0001	21,90% [14,20%; 29,70%] p<0,0001
Nicht asiatisch	66/171 (38,6%)	21/177 (11,9%)	4,67 [2,69; 8,09] p<0,0001	3,25 [2,09; 5,07] p<0,0001	26,70% [18,00%; 35,40%] p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7526					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	107/233 (45,9%)	44/237 (18,6%)	3,73 [2,46; 5,65] p<0,0001	2,47 [1,83; 3,34] p<0,0001	27,40% [19,30%; 35,40%] p<0,0001
≥ 65	59/188 (31,4%)	22/191 (11,5%)	3,51 [2,05; 6,03] p<0,0001	2,73 [1,74; 4,26] p<0,0001	19,90% [11,80%; 27,90%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-233: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	133/421 (31,6%)	65/428 (15,2%)	2,61 [1,86; 3,66] p<0,0001	2,08 [1,60; 2,70] p<0,0001	16,40% [10,80%; 21,90%] p<0,0001
Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8073					
< 75	124/372 (33,3%)	61/376 (16,2%)	2,58 [1,82; 3,66] p<0,0001	2,06 [1,57; 2,69] p<0,0001	17,10% [11,00%; 23,20%] p<0,0001
≥ 75	9/49 (18,4%)	4/52 (7,7%)	2,70 [0,77; 9,43] p=0,1111	2,39 [0,79; 7,25] p=0,1248	10,70% [-2,40%; 23,70%] p=0,1086
Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3590					
< 80	115/369 (31,2%)	58/367 (15,8%)	2,41 [1,69; 3,45] p<0,0001	1,97 [1,49; 2,61] p<0,0001	15,40% [9,30%; 21,40%] p<0,0001
≥ 80	18/52 (34,6%)	7/61 (11,5%)	4,08 [1,54; 10,80] p=0,0033	3,02 [1,37; 6,65] p=0,0062	23,10% [7,90%; 38,30%] p=0,0029
Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5861					
Nein	92/292 (31,5%)	42/294 (14,3%)	2,76 [1,83; 4,16] p<0,0001	2,21 [1,59; 3,06] p<0,0001	17,20% [10,60%; 23,90%] p<0,0001
Ja	41/129 (31,8%)	23/134 (17,2%)	2,25 [1,26; 4,03] p=0,0058	1,85 [1,18; 2,90] p=0,0073	14,60% [4,40%; 24,90%] p=0,0052
Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3288					
1	90/283 (31,8%)	38/279 (13,6%)	2,96 [1,94; 4,52] p<0,0001	2,33 [1,66; 3,28] p<0,0001	18,20% [11,40%; 24,90%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	43/138 (31,2%)	27/149 (18,1%)	2,04 [1,18; 3,55] p=0,0103	1,72 [1,13; 2,62] p=0,0118	13,00% [3,10%; 22,90%] p=0,0098
Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4648					
Weiblich	82/268 (30,6%)	33/250 (13,2%)	2,90 [1,85; 4,54] p<0,0001	2,32 [1,61; 3,34] p<0,0001	17,40% [10,50%; 24,30%] p<0,0001
Männlich	51/153 (33,3%)	32/178 (18,0%)	2,28 [1,37; 3,80] p=0,0013	1,85 [1,26; 2,73] p=0,0017	15,40% [6,00%; 24,70%] p=0,0013
Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6678					
Exon 19 Deletion	86/253 (34,0%)	44/257 (17,1%)	2,49 [1,65; 3,78] p<0,0001	1,99 [1,44; 2,73] p<0,0001	16,90% [9,40%; 24,30%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	47/168 (28,0%)	21/171 (12,3%)	2,77 [1,57; 4,89] p=0,0003	2,28 [1,43; 3,64] p=0,0006	15,70% [7,30%; 24,10%] p=0,0002
Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8604					
Nein	83/249 (33,3%)	40/255 (15,7%)	2,69 [1,75; 4,12] p<0,0001	2,13 [1,52; 2,97] p<0,0001	17,60% [10,30%; 25,00%] p<0,0001
Ja	50/172 (29,1%)	25/173 (14,5%)	2,43 [1,42; 4,15] p=0,0010	2,01 [1,31; 3,10] p=0,0015	14,60% [6,00%; 23,20%] p=0,0008
Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1858					
Asiatisch	86/248 (34,7%)	48/250 (19,2%)	2,23 [1,48; 3,36] p=0,0001	1,81 [1,33; 2,45] p=0,0002	15,50% [7,80%; 23,20%] p<0,0001
Nicht asiatisch	46/171 (26,9%)	17/177 (9,6%)	3,46 [1,89; 6,33] p<0,0001	2,80 [1,67; 4,69] p<0,0001	17,30% [9,40%; 25,20%] p<0,0001
Aspartataminotransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9089					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	87/233 (37,3%)	42/237 (17,7%)	2,77 [1,81; 4,24] p<0,0001	2,11 [1,53; 2,90] p<0,0001	19,60% [11,70%; 27,50%] p<0,0001
≥ 65	46/188 (24,5%)	23/191 (12,0%)	2,37 [1,37; 4,09] p=0,0017	2,03 [1,28; 3,21] p=0,0024	12,40% [4,70%; 20,10%] p=0,0015

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-234: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	68/421 (16,2%)	34/428 (7,9%)	2,25 [1,45; 3,49] p=0,0002	2,04 [1,38; 3,01] p=0,0003	8,20% [3,90%; 12,60%] p=0,0002
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7351					
< 75	63/372 (16,9%)	32/376 (8,5%)	2,19 [1,39; 3,44] p=0,0005	1,99 [1,33; 2,97] p=0,0008	8,40% [3,70%; 13,20%] p=0,0005
≥ 75	5/49 (10,2%)	2/52 (3,8%)	2,84 [0,53; 15,38] p=0,2109	2,65 [0,54; 13,04] p=0,2299	6,40% [-3,60%; 16,30%] p=0,2108
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5049					
< 80	54/369 (14,6%)	28/367 (7,6%)	2,08 [1,28; 3,36] p=0,0025	1,92 [1,24; 2,96] p=0,0032	7,00% [2,50%; 11,50%] p=0,0024
≥ 80	14/52 (26,9%)	6/61 (9,8%)	3,38 [1,19; 9,57] p=0,0182	2,74 [1,13; 6,61] p=0,0252	17,10% [2,90%; 31,30%] p=0,0182
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7103					
Nein	46/292 (15,8%)	24/294 (8,2%)	2,10 [1,25; 3,55] p=0,0047	1,93 [1,21; 3,08] p=0,0057	7,60% [2,40%; 12,80%] p=0,0044
Ja	22/129 (17,1%)	10/134 (7,5%)	2,55 [1,16; 5,62] p=0,0176	2,29 [1,13; 4,64] p=0,0220	9,60% [1,70%; 17,50%] p=0,0169
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6059					
1	45/283 (15,9%)	20/279 (7,2%)	2,45 [1,41; 4,27] p=0,0012	2,22 [1,34; 3,66] p=0,0018	8,70% [3,50%; 14,00%] p=0,0011

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	23/138 (16,7%)	14/149 (9,4%)	1,93 [0,95; 3,92] p=0,0668	1,77 [0,95; 3,31] p=0,0712	7,30% [-0,50%; 15,10%] p=0,0672
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8581					
Weiblich	39/268 (14,6%)	17/250 (6,8%)	2,33 [1,28; 4,25] p=0,0046	2,14 [1,24; 3,68] p=0,0060	7,80% [2,50%; 13,00%] p=0,0038
Männlich	29/153 (19,0%)	17/178 (9,6%)	2,21 [1,17; 4,21] p=0,0138	1,99 [1,14; 3,47] p=0,0161	9,40% [1,80%; 17,00%] p=0,0148
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,3206					
Exon 19 Deletion	35/253 (13,8%)	21/257 (8,2%)	1,80 [1,02; 3,19] p=0,0410	1,69 [1,01; 2,83] p=0,0440	5,70% [0,20%; 11,10%] p=0,0404
Exon 21 L858R Substitution	33/168 (19,6%)	13/171 (7,6%)	2,97 [1,50; 5,87] p=0,0012	2,58 [1,41; 4,73] p=0,0021	12,00% [4,80%; 19,20%] p=0,0011
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9190					
Nein	41/249 (16,5%)	21/255 (8,2%)	2,20 [1,26; 3,84] p=0,0050	2,00 [1,22; 3,28] p=0,0062	8,20% [2,50%; 13,90%] p=0,0047
Ja	27/172 (15,7%)	13/173 (7,5%)	2,29 [1,14; 4,61] p=0,0178	2,09 [1,12; 3,91] p=0,0213	8,20% [1,50%; 14,90%] p=0,0168
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1195					
Asiatisch	37/248 (14,9%)	13/250 (5,2%)	3,20 [1,66; 6,18] p=0,0003	2,87 [1,56; 5,26] p=0,0007	9,70% [4,50%; 14,90%] p=0,0003
Nicht asiatisch	30/171 (17,5%)	21/177 (11,9%)	1,58 [0,86; 2,89] p=0,1348	1,48 [0,88; 2,48] p=0,1377	5,70% [-1,70%; 13,10%] p=0,1340
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6667					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	41/233 (17,6%)	22/237 (9,3%)	2,09 [1,20; 3,63] p=0,0082	1,90 [1,17; 3,08] p=0,0098	8,30% [2,20%; 14,40%] p=0,0078
≥ 65	27/188 (14,4%)	12/191 (6,3%)	2,50 [1,23; 5,10] p=0,0097	2,29 [1,19; 4,38] p=0,0126	8,10% [2,00%; 14,20%] p=0,0092

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-235: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	53/421 (12,6%)	26/428 (6,1%)	2,26 [1,38; 3,71] p=0,0009	2,09 [1,33; 3,27] p=0,0013	6,60% [2,70%; 10,50%] p=0,0009
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,3981					
< 75	50/372 (13,4%)	23/376 (6,1%)	2,38 [1,42; 3,99] p=0,0007	2,20 [1,37; 3,52] p=0,0011	7,30% [3,10%; 11,60%] p=0,0007
≥ 75	3/49 (6,1%)	3/52 (5,8%)	1,06 [0,20; 5,55] p=0,9405	1,06 [0,23; 5,01] p=0,9402	0,40% [-8,90%; 9,60%] p=0,9402
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5016					
< 80	45/369 (12,2%)	23/367 (6,3%)	2,08 [1,23; 3,51] p=0,0055	1,95 [1,20; 3,15] p=0,0067	5,90% [1,80%; 10,10%] p=0,0052
≥ 80	8/52 (15,4%)	3/61 (4,9%)	3,52 [0,88; 14,02] p=0,0625	3,13 [0,88; 11,19] p=0,0794	10,50% [-0,70%; 21,70%] p=0,0672
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3986					
Nein	38/292 (13,0%)	16/294 (5,4%)	2,60 [1,42; 4,78] p=0,0015	2,39 [1,36; 4,19] p=0,0023	7,60% [2,90%; 12,20%] p=0,0014
Ja	15/129 (11,6%)	10/134 (7,5%)	1,63 [0,70; 3,78] p=0,2505	1,56 [0,73; 3,34] p=0,2544	4,20% [-2,90%; 11,30%] p=0,2502
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9632					
1	36/283 (12,7%)	17/279 (6,1%)	2,25 [1,23; 4,10] p=0,0072	2,09 [1,20; 3,63] p=0,0090	6,60% [1,80%; 11,40%] p=0,0067

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	17/138 (12,3%)	9/149 (6,0%)	2,19 [0,94; 5,08] p=0,0646	2,04 [0,94; 4,42] p=0,0711	6,30% [-0,40%; 13,00%] p=0,0657
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5819					
Weiblich	32/268 (11,9%)	16/250 (6,4%)	1,98 [1,06; 3,71] p=0,0299	1,87 [1,05; 3,31] p=0,0335	5,50% [0,60%; 10,50%] p=0,0275
Männlich	21/153 (13,7%)	10/178 (5,6%)	2,67 [1,22; 5,87] p=0,0117	2,44 [1,19; 5,03] p=0,0152	8,10% [1,70%; 14,50%] p=0,0133
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4777					
Exon 19 Deletion	33/253 (13,0%)	14/257 (5,4%)	2,60 [1,36; 4,99] p=0,0031	2,39 [1,31; 4,37] p=0,0044	7,60% [2,60%; 12,60%] p=0,0029
Exon 21 L858R Substitution	20/168 (11,9%)	12/171 (7,0%)	1,79 [0,85; 3,79] p=0,1244	1,70 [0,86; 3,36] p=0,1295	4,90% [-1,30%; 11,10%] p=0,1233
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2043					
Nein	38/249 (15,3%)	15/255 (5,9%)	2,88 [1,54; 5,39] p=0,0006	2,59 [1,47; 4,59] p=0,0011	9,40% [4,10%; 14,70%] p=0,0005
Ja	15/172 (8,7%)	11/173 (6,4%)	1,41 [0,63; 3,16] p=0,4066	1,37 [0,65; 2,90] p=0,4083	2,40% [-3,20%; 7,90%] p=0,4056
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1325					
Nicht asiatisch	27/171 (15,8%)	18/177 (10,2%)	1,66 [0,88; 3,13] p=0,1188	1,55 [0,89; 2,71] p=0,1224	5,60% [-1,40%; 12,70%] p=0,1182
Asiatisch	26/248 (10,5%)	8/250 (3,2%)	3,54 [1,57; 7,99] p=0,0013	3,28 [1,51; 7,09] p=0,0026	7,30% [2,90%; 11,70%] p=0,0012
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4701					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	35/233 (15,0%)	15/237 (6,3%)	2,62 [1,39; 4,93] p=0,0023	2,37 [1,33; 4,23] p=0,0033	8,70% [3,20%; 14,20%] p=0,0021
≥ 65	18/188 (9,6%)	11/191 (5,8%)	1,73 [0,80; 3,77] p=0,1630	1,66 [0,81; 3,42] p=0,1679	3,80% [-1,50%; 9,20%] p=0,1621

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-236: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	51/421 (12,1%)	27/428 (6,3%)	2,06 [1,26; 3,35] p=0,0033	1,93 [1,23; 3,02] p=0,0040	5,80% [2,00%; 9,70%] p=0,0031
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6385					
< 75	48/372 (12,9%)	26/376 (6,9%)	1,99 [1,21; 3,29] p=0,0061	1,87 [1,18; 2,94] p=0,0072	6,00% [1,70%; 10,30%] p=0,0059
≥ 75	3/49 (6,1%)	1/52 (1,9%)	3,33 [0,33; 33,11] p=0,2819	3,18 [0,34; 29,59] p=0,3086	4,20% [-3,50%; 11,90%] p=0,2839
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5621					
< 80	42/369 (11,4%)	23/367 (6,3%)	1,92 [1,13; 3,27] p=0,0145	1,82 [1,11; 2,96] p=0,0164	5,10% [1,00%; 9,20%] p=0,0140
≥ 80	9/52 (17,3%)	4/61 (6,6%)	2,98 [0,86; 10,33] p=0,0755	2,64 [0,86; 8,07] p=0,0889	10,80% [-1,30%; 22,80%] p=0,0794
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2605					
Nein	37/292 (12,7%)	16/294 (5,4%)	2,52 [1,37; 4,64] p=0,0023	2,33 [1,32; 4,09] p=0,0033	7,20% [2,60%; 11,80%] p=0,0021
Ja	14/129 (10,9%)	11/134 (8,2%)	1,36 [0,59; 3,12] p=0,4658	1,32 [0,62; 2,80] p=0,4667	2,60% [-4,50%; 9,70%] p=0,4655
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4910					
1	37/283 (13,1%)	17/279 (6,1%)	2,32 [1,27; 4,22] p=0,0050	2,15 [1,24; 3,72] p=0,0065	7,00% [2,20%; 11,80%] p=0,0046

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	14/138 (10,1%)	10/149 (6,7%)	1,57 [0,67; 3,66] p=0,2946	1,51 [0,69; 3,29] p=0,2978	3,40% [-3,00%; 9,90%] p=0,2963
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2075					
Weiblich	33/268 (12,3%)	12/250 (4,8%)	2,79 [1,40; 5,52] p=0,0024	2,56 [1,36; 4,86] p=0,0038	7,50% [2,80%; 12,30%] p=0,0019
Männlich	18/153 (11,8%)	15/178 (8,4%)	1,45 [0,70; 2,98] p=0,3130	1,40 [0,73; 2,67] p=0,3145	3,30% [-3,20%; 9,90%] p=0,3169
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2373					
Exon 19 Deletion	29/253 (11,5%)	19/257 (7,4%)	1,62 [0,88; 2,97] p=0,1159	1,55 [0,89; 2,69] p=0,1193	4,10% [-1,00%; 9,10%] p=0,1152
Exon 21 L858R Substitution	22/168 (13,1%)	8/171 (4,7%)	3,07 [1,33; 7,11] p=0,0064	2,80 [1,28; 6,11] p=0,0098	8,40% [2,40%; 14,40%] p=0,0060
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5209					
Nein	32/249 (12,9%)	19/255 (7,5%)	1,83 [1,01; 3,33] p=0,0447	1,73 [1,00; 2,96] p=0,0479	5,40% [0,10%; 10,70%] p=0,0442
Ja	19/172 (11,0%)	8/173 (4,6%)	2,56 [1,09; 6,02] p=0,0266	2,39 [1,07; 5,31] p=0,0326	6,40% [0,80%; 12,10%] p=0,0255
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7692					
Asiatisch	28/248 (11,3%)	14/250 (5,6%)	2,15 [1,10; 4,18] p=0,0225	2,02 [1,09; 3,74] p=0,0259	5,70% [0,80%; 10,60%] p=0,0218
Nicht asiatisch	22/171 (12,9%)	13/177 (7,3%)	1,86 [0,91; 3,83] p=0,0874	1,75 [0,91; 3,36] p=0,0923	5,50% [-0,80%; 11,80%] p=0,0869
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,5364					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	32/233 (13,7%)	15/237 (6,3%)	2,36 [1,24; 4,48] p=0,0075	2,17 [1,21; 3,90] p=0,0096	7,40% [2,00%; 12,80%] p=0,0072
≥ 65	19/188 (10,1%)	12/191 (6,3%)	1,68 [0,79; 3,56] p=0,1750	1,61 [0,80; 3,22] p=0,1795	3,80% [-1,70%; 9,30%] p=0,1741

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-237: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	34/421 (8,1%)	57/428 (13,3%)	0,57 [0,36; 0,89] p=0,0132	0,60 [0,40; 0,91] p=0,0144	-5,30% [-9,40%; -1,10%] p=0,0127
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0750					
< 75	25/372 (6,7%)	50/376 (13,3%)	0,47 [0,28; 0,78] p=0,0028	0,51 [0,32; 0,80] p=0,0035	-6,60% [-10,80%; -2,30%] p=0,0025
≥ 75	9/49 (18,4%)	7/52 (13,5%)	1,45 [0,49; 4,24] p=0,5019	1,36 [0,55; 3,38] p=0,5021	4,90% [-9,40%; 19,20%] p=0,5004
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3530					
< 80	31/369 (8,4%)	47/367 (12,8%)	0,62 [0,39; 1,01] p=0,0524	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0546	-4,40% [-8,80%; 0,00%] p=0,0517
≥ 80	3/52 (5,8%)	10/61 (16,4%)	0,31 [0,08; 1,20] p=0,0790	0,35 [0,10; 1,21] p=0,0977	-10,60% [-21,90%; 0,60%] p=0,0641
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7140					
Nein	23/292 (7,9%)	36/294 (12,2%)	0,61 [0,35; 1,06] p=0,0792	0,64 [0,39; 1,06] p=0,0822	-4,40% [-9,20%; 0,50%] p=0,0779
Ja	11/129 (8,5%)	21/134 (15,7%)	0,50 [0,23; 1,09] p=0,0770	0,54 [0,27; 1,08] p=0,0831	-7,10% [-15,00%; 0,70%] p=0,0733
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4257					
1	27/283 (9,5%)	40/279 (14,3%)	0,63 [0,38; 1,06] p=0,0796	0,67 [0,42; 1,05] p=0,0822	-4,80% [-10,10%; 0,60%] p=0,0789

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	7/138 (5,1%)	17/149 (11,4%)	0,41 [0,17; 1,03] p=0,0531	0,45 [0,19; 1,04] p=0,0614	-6,30% [-12,60%; -0,10%] p=0,0480
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1959					
Weiblich	18/268 (6,7%)	35/250 (14,0%)	0,44 [0,24; 0,80] p=0,0063	0,48 [0,28; 0,82] p=0,0079	-7,30% [-12,50%; -2,00%] p=0,0065
Männlich	16/153 (10,5%)	22/178 (12,4%)	0,83 [0,42; 1,64] p=0,5889	0,85 [0,46; 1,55] p=0,5893	-1,90% [-8,70%; 4,90%] p=0,5861
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2422					
Exon 19 Deletion	21/253 (8,3%)	28/257 (10,9%)	0,74 [0,41; 1,34] p=0,3207	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3222	-2,60% [-7,70%; 2,50%] p=0,3192
Exon 21 L858R Substitution	13/168 (7,7%)	29/171 (17,0%)	0,41 [0,20; 0,82] p=0,0101	0,46 [0,25; 0,85] p=0,0129	-9,20% [-16,10%; -2,30%] p=0,0091
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4535					
Nein	18/249 (7,2%)	35/255 (13,7%)	0,49 [0,27; 0,89] p=0,0176	0,53 [0,31; 0,91] p=0,0202	-6,50% [-11,80%; -1,20%] p=0,0165
Ja	16/172 (9,3%)	22/173 (12,7%)	0,70 [0,36; 1,39] p=0,3118	0,73 [0,40; 1,34] p=0,3138	-3,40% [-10,00%; 3,20%] p=0,3102
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2781					
Asiatisch	19/248 (7,7%)	38/250 (15,2%)	0,46 [0,26; 0,83] p=0,0083	0,50 [0,30; 0,85] p=0,0101	-7,50% [-13,10%; -2,00%] p=0,0077
Nicht asiatisch	15/171 (8,8%)	19/177 (10,7%)	0,80 [0,39; 1,63] p=0,5382	0,82 [0,43; 1,55] p=0,5386	-2,00% [-8,20%; 4,30%] p=0,5367
Kreatinin im Blut erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0583					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	23/188 (12,2%)	27/191 (14,1%)	0,85 [0,47; 1,54] p=0,5848	0,86 [0,52; 1,45] p=0,5848	-1,90% [-8,70%; 4,90%] p=0,5840
< 65	11/233 (4,7%)	30/237 (12,7%)	0,34 [0,17; 0,70] p=0,0023	0,37 [0,19; 0,73] p=0,0037	-7,90% [-13,00%; -2,90%] p=0,0020

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-238: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Signifikante PT: Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschten Ereignisse) für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/421 (3,8%)	4/428 (0,9%)	4,24 [1,40; 12,82] p=0,0058	4,12 [1,38; 12,31] p=0,0114	2,90% [0,80%; 4,90%] p=0,0057
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0529					
< 75	15/372 (4,0%)	2/376 (0,5%)	7,86 [1,78; 34,60] p=0,0013	7,58 [1,75; 32,92] p=0,0069	3,50% [1,40%; 5,60%] p=0,0013
≥ 75	1/49 (2,0%)	2/52 (3,8%)	0,52 [0,05; 5,93] p=0,5951	0,53 [0,05; 5,67] p=0,6000	-1,80% [-8,40%; 4,80%] p=0,5894
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6298					
< 80	14/369 (3,8%)	3/367 (0,8%)	4,79 [1,36; 16,79] p=0,0072	4,64 [1,34; 16,02] p=0,0151	3,00% [0,80%; 5,10%] p=0,0068
≥ 80	2/52 (3,8%)	1/61 (1,6%)	2,40 [0,21; 27,25] p=0,4690	2,35 [0,22; 25,14] p=0,4810	2,20% [-3,90%; 8,30%] p=0,4798
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5065					
Nein	11/292 (3,8%)	2/294 (0,7%)	5,71 [1,26; 26,02] p=0,0113	5,54 [1,24; 24,77] p=0,0251	3,10% [0,70%; 5,50%] p=0,0109
Ja	5/129 (3,9%)	2/134 (1,5%)	2,66 [0,51; 13,97] p=0,2308	2,60 [0,51; 13,15] p=0,2488	2,40% [-1,50%; 6,30%] p=0,2325
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9436					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	12/283 (4,2%)	3/279 (1,1%)	4,07 [1,14; 14,60] p=0,0200	3,94 [1,13; 13,82] p=0,0320	3,20% [0,50%; 5,80%] p=0,0188
0	4/138 (2,9%)	1/149 (0,7%)	4,42 [0,49; 40,02] p=0,1503	4,32 [0,49; 38,17] p=0,1882	2,20% [-0,90%; 5,30%] p=0,1578
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7968					
Weiblich	10/268 (3,7%)	2/250 (0,8%)	4,81 [1,04; 22,16] p=0,0268	4,66 [1,03; 21,08] p=0,0454	2,90% [0,40%; 5,50%] p=0,0228
Männlich	6/153 (3,9%)	2/178 (1,1%)	3,59 [0,71; 18,06] p=0,0989	3,49 [0,71; 17,04] p=0,1223	2,80% [-0,60%; 6,20%] p=0,1113
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6492					
Exon 21 L858R Substitution	10/168 (6,0%)	2/171 (1,2%)	5,35 [1,15; 24,79] p=0,0174	5,09 [1,13; 22,88] p=0,0339	4,80% [0,90%; 8,70%] p=0,0169
Exon 19 Deletion	6/253 (2,4%)	2/257 (0,8%)	3,10 [0,62; 15,49] p=0,1481	3,05 [0,62; 14,96] p=0,1698	1,60% [-0,60%; 3,80%] p=0,1484
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2614					
Ja	9/172 (5,2%)	1/173 (0,6%)	9,50 [1,19; 75,80] p=0,0101	9,05 [1,16; 70,68] p=0,0356	4,70% [1,10%; 8,20%] p=0,0094
Nein	7/249 (2,8%)	3/255 (1,2%)	2,43 [0,62; 9,50] p=0,1887	2,39 [0,63; 9,14] p=0,2030	1,60% [-0,80%; 4,10%] p=0,1896
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9242					
Asiatisch	8/248 (3,2%)	2/250 (0,8%)	4,13 [0,87; 19,66] p=0,0539	4,03 [0,86; 18,80] p=0,0759	2,40% [0,00%; 4,90%] p=0,0533

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nicht asiatisch	7/171 (4,1%)	2/177 (1,1%)	3,73 [0,77; 18,24] p=0,0821	3,62 [0,76; 17,20] p=0,1052	3,00% [-0,40%; 6,30%] p=0,0832
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9992					
< 65	8/233 (3,4%)	2/237 (0,8%)	4,18 [0,88; 19,89] p=0,0520	4,07 [0,87; 18,96] p=0,0739	2,60% [0,00%; 5,20%] p=0,0520
≥ 65	8/188 (4,3%)	2/191 (1,0%)	4,20 [0,88; 20,05] p=0,0517	4,06 [0,87; 18,89] p=0,0737	3,20% [0,00%; 6,40%] p=0,0513
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-239: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Lipase erhöht (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Lipase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/421 (2,6%)	3/428 (0,7%)	3,80 [1,06; 13,65] p=0,0284	3,71 [1,04; 13,20] p=0,0428	1,90% [0,20%; 3,60%] p=0,0294
Lipase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=1,0000					
< 75	11/372 (3,0%)	3/376 (0,8%)	3,79 [1,05; 13,69] p=0,0295	3,71 [1,04; 13,18] p=0,0430	2,20% [0,20%; 4,10%] p=0,0293
≥ 75	0/49 (0,0%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Lipase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0768					
< 80	11/369 (3,0%)	2/367 (0,5%)	5,61 [1,23; 25,48] p=0,0122	5,47 [1,22; 24,51] p=0,0264	2,40% [0,50%; 4,30%] p=0,0116
≥ 80	0/52 (0,0%)	1/61 (1,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,60% [-4,80%; 1,50%] p=0,3133
Lipase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,1225					
Nein	7/292 (2,4%)	3/294 (1,0%)	2,38 [0,61; 9,30] p=0,1986	2,35 [0,61; 9,00] p=0,2125	1,40% [-0,70%; 3,50%] p=0,1982
Ja	4/129 (3,1%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,10% [0,10%; 6,10%] p=0,0422
Lipase erhöht (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6280					
Nicht asiatisch	8/171 (4,7%)	2/177 (1,1%)	4,29 [0,90; 20,52] p=0,0479	4,14 [0,89; 19,22] p=0,0697	3,50% [0,00%; 7,10%] p=0,0486
Asiatisch	2/248 (0,8%)	1/250 (0,4%)	2,02 [0,18; 22,47] p=0,5582	2,02 [0,18; 22,09] p=0,5659	0,40% [-1,00%; 1,80%] p=0,5582

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-240: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Lungenembolie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Lungenembolie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	77/421 (18,3%)	25/428 (5,8%)	3,75 [2,32; 6,08] p<0,0001	3,16 [2,06; 4,85] p<0,0001	12,50% [8,20%; 16,80%] p<0,0001
Lungenembolie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8193					
< 75	70/372 (18,8%)	23/376 (6,1%)	3,56 [2,17; 5,84] p<0,0001	3,08 [1,96; 4,82] p<0,0001	12,70% [8,00%; 17,40%] p<0,0001
≥ 75	7/49 (14,3%)	2/52 (3,8%)	4,17 [0,82; 21,14] p=0,0671	3,71 [0,81; 17,02] p=0,0911	10,40% [-0,70%; 21,50%] p=0,0654
Lungenembolie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6001					
< 80	63/369 (17,1%)	21/367 (5,7%)	3,39 [2,02; 5,69] p<0,0001	2,98 [1,86; 4,79] p<0,0001	11,40% [6,80%; 15,90%] p<0,0001
≥ 80	14/52 (26,9%)	4/61 (6,6%)	5,25 [1,61; 17,16] p=0,0033	4,11 [1,44; 11,71] p=0,0082	20,40% [6,80%; 33,90%] p=0,0032
Lungenembolie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4709					
Nein	50/292 (17,1%)	18/294 (6,1%)	3,17 [1,80; 5,58] p<0,0001	2,80 [1,67; 4,67] p<0,0001	11,00% [5,90%; 16,10%] p<0,0001
Ja	27/129 (20,9%)	7/134 (5,2%)	4,80 [2,01; 11,48] p=0,0002	4,01 [1,81; 8,88] p=0,0006	15,70% [7,70%; 23,70%] p=0,0001
Lungenembolie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7197					
1	54/283 (19,1%)	18/279 (6,5%)	3,42 [1,95; 6,00] p<0,0001	2,96 [1,78; 4,91] p<0,0001	12,60% [7,20%; 18,00%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	23/138 (16,7%)	7/149 (4,7%)	4,06 [1,68; 9,79] p=0,0009	3,55 [1,57; 8,01] p=0,0023	12,00% [4,90%; 19,10%] p=0,0009
Lungenembolie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7970					
Weiblich	42/268 (15,7%)	13/250 (5,2%)	3,39 [1,77; 6,48] p=0,0001	3,01 [1,66; 5,48] p=0,0003	10,50% [5,30%; 15,60%] p<0,0001
Männlich	35/153 (22,9%)	12/178 (6,7%)	4,10 [2,04; 8,24] p<0,0001	3,39 [1,83; 6,30] p=0,0001	16,10% [8,50%; 23,70%] p<0,0001
Lungenembolie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7348					
Exon 19 Deletion	40/253 (15,8%)	12/257 (4,7%)	3,83 [1,96; 7,50] p<0,0001	3,39 [1,82; 6,30] p=0,0001	11,10% [6,00%; 16,30%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	37/168 (22,0%)	13/171 (7,6%)	3,43 [1,75; 6,73] p=0,0002	2,90 [1,60; 5,25] p=0,0005	14,40% [7,00%; 21,80%] p=0,0001
Lungenembolie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2956					
Nein	43/249 (17,3%)	17/255 (6,7%)	2,92 [1,62; 5,28] p=0,0002	2,59 [1,52; 4,42] p=0,0005	10,60% [5,00%; 16,20%] p=0,0002
Ja	34/172 (19,8%)	8/173 (4,6%)	5,08 [2,28; 11,34] p<0,0001	4,28 [2,04; 8,97] p=0,0001	15,10% [8,40%; 21,90%] p<0,0001
Lungenembolie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5633					
Asiatisch	39/248 (15,7%)	11/250 (4,4%)	4,05 [2,02; 8,12] p<0,0001	3,57 [1,87; 6,82] p=0,0001	11,30% [6,10%; 16,50%] p<0,0001
Nicht asiatisch	37/171 (21,6%)	14/177 (7,9%)	3,21 [1,67; 6,20] p=0,0003	2,74 [1,53; 4,88] p=0,0006	13,70% [6,40%; 21,10%] p=0,0002
Lungenembolie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9157					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	41/188 (21,8%)	13/191 (6,8%)	3,82 [1,97; 7,40] p<0,0001	3,20 [1,77; 5,78] p=0,0001	15,00% [8,10%; 21,90%] p<0,0001
< 65	36/233 (15,5%)	12/237 (5,1%)	3,43 [1,74; 6,77] p=0,0002	3,05 [1,63; 5,72] p=0,0005	10,40% [5,00%; 15,80%] p=0,0002

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-241: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Epistaxis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Epistaxis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	38/421 (9,0%)	16/428 (3,7%)	2,54 [1,40; 4,63] p=0,0017	2,41 [1,36; 4,25] p=0,0025	5,30% [2,00%; 8,50%] p=0,0016
Epistaxis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2087					
< 75	34/372 (9,1%)	12/376 (3,2%)	3,05 [1,55; 5,99] p=0,0007	2,86 [1,51; 5,44] p=0,0013	5,90% [2,50%; 9,40%] p=0,0007
≥ 75	4/49 (8,2%)	4/52 (7,7%)	1,07 [0,25; 4,52] p=0,9305	1,06 [0,28; 4,01] p=0,9302	0,50% [-10,10%; 11,00%] p=0,9303
Epistaxis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3462					
< 80	33/369 (8,9%)	15/367 (4,1%)	2,31 [1,23; 4,32] p=0,0077	2,19 [1,21; 3,96] p=0,0096	4,90% [1,30%; 8,40%] p=0,0073
≥ 80	5/52 (9,6%)	1/61 (1,6%)	6,38 [0,72; 56,51] p=0,0606	5,87 [0,71; 48,62] p=0,1011	8,00% [-0,60%; 16,60%] p=0,0698
Epistaxis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8569					
Nein	25/292 (8,6%)	10/294 (3,4%)	2,66 [1,25; 5,64] p=0,0085	2,52 [1,23; 5,15] p=0,0114	5,20% [1,30%; 9,00%] p=0,0081
Ja	13/129 (10,1%)	6/134 (4,5%)	2,39 [0,88; 6,50] p=0,0801	2,25 [0,88; 5,74] p=0,0896	5,60% [-0,70%; 11,90%] p=0,0798
Epistaxis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3673					
1	22/283 (7,8%)	11/279 (3,9%)	2,05 [0,98; 4,32] p=0,0536	1,97 [0,97; 3,99] p=0,0590	3,80% [0,00%; 7,70%] p=0,0521

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	16/138 (11,6%)	5/149 (3,4%)	3,78 [1,34; 10,61] p=0,0075	3,46 [1,30; 9,18] p=0,0129	8,20% [2,20%; 14,30%] p=0,0079
Epistaxis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0649					
Weiblich	26/268 (9,7%)	14/250 (5,6%)	1,81 [0,92; 3,55] p=0,0809	1,73 [0,93; 3,24] p=0,0856	4,10% [-0,40%; 8,60%] p=0,0771
Männlich	12/153 (7,8%)	2/178 (1,1%)	7,49 [1,65; 34,01] p=0,0025	6,98 [1,59; 30,70] p=0,0101	6,70% [2,20%; 11,30%] p=0,0037
Epistaxis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1351					
Exon 19 Deletion	25/253 (9,9%)	7/257 (2,7%)	3,92 [1,66; 9,23] p=0,0009	3,63 [1,60; 8,24] p=0,0021	7,20% [3,00%; 11,30%] p=0,0008
Exon 21 L858R Substitution	13/168 (7,7%)	9/171 (5,3%)	1,51 [0,63; 3,63] p=0,3557	1,47 [0,65; 3,35] p=0,3586	2,50% [-2,80%; 7,70%] p=0,3552
Epistaxis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,1543					
Ja	20/172 (11,6%)	5/173 (2,9%)	4,42 [1,62; 12,07] p=0,0018	4,02 [1,54; 10,48] p=0,0044	8,70% [3,30%; 14,10%] p=0,0015
Nein	18/249 (7,2%)	11/255 (4,3%)	1,73 [0,80; 3,74] p=0,1604	1,68 [0,81; 3,48] p=0,1654	2,90% [-1,20%; 7,00%] p=0,1603
Epistaxis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7070					
Asiatisch	19/248 (7,7%)	7/250 (2,8%)	2,88 [1,19; 6,98] p=0,0149	2,74 [1,17; 6,39] p=0,0201	4,90% [1,00%; 8,80%] p=0,0143
Nicht asiatisch	19/171 (11,1%)	9/177 (5,1%)	2,33 [1,02; 5,31] p=0,0391	2,19 [1,02; 4,70] p=0,0451	6,00% [0,30%; 11,70%] p=0,0388
Epistaxis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8090					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	20/233 (8,6%)	9/237 (3,8%)	2,38 [1,06; 5,34] p=0,0313	2,26 [1,05; 4,86] p=0,0368	4,80% [0,40%; 9,10%] p=0,0308
≥ 65	18/188 (9,6%)	7/191 (3,7%)	2,78 [1,13; 6,83] p=0,0206	2,61 [1,12; 6,11] p=0,0267	5,90% [0,90%; 10,90%] p=0,0200

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-242: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Muskelspasmen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Muskelspasmen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	78/421 (18,5%)	36/428 (8,4%)	2,50 [1,64; 3,81] p<0,0001	2,21 [1,52; 3,19] p<0,0001	10,10% [5,60%; 14,70%] p<0,0001
Muskelspasmen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4274					
< 75	68/372 (18,3%)	33/376 (8,8%)	2,33 [1,49; 3,62] p=0,0001	2,08 [1,41; 3,08] p=0,0002	9,50% [4,60%; 14,40%] p=0,0001
≥ 75	10/49 (20,4%)	3/52 (5,8%)	4,19 [1,08; 16,27] p=0,0289	3,54 [1,03; 12,10] p=0,0441	14,60% [1,70%; 27,60%] p=0,0266
Muskelspasmen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4371					
< 80	69/369 (18,7%)	33/367 (9,0%)	2,33 [1,50; 3,63] p=0,0001	2,08 [1,41; 3,07] p=0,0002	9,70% [4,80%; 14,60%] p=0,0001
≥ 80	9/52 (17,3%)	3/61 (4,9%)	4,05 [1,03; 15,84] p=0,0339	3,52 [1,00; 12,32] p=0,0491	12,40% [0,80%; 24,00%] p=0,0367
Muskelspasmen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,3696					
Nein	48/292 (16,4%)	25/294 (8,5%)	2,12 [1,27; 3,54] p=0,0037	1,93 [1,23; 3,05] p=0,0046	7,90% [2,60%; 13,20%] p=0,0034
Ja	30/129 (23,3%)	11/134 (8,2%)	3,39 [1,62; 7,10] p=0,0008	2,83 [1,48; 5,41] p=0,0016	15,00% [6,40%; 23,70%] p=0,0006
Muskelspasmen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7758					
1	43/283 (15,2%)	18/279 (6,5%)	2,60 [1,46; 4,63] p=0,0009	2,35 [1,39; 3,98] p=0,0014	8,70% [3,70%; 13,80%] p=0,0007

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	35/138 (25,4%)	18/149 (12,1%)	2,47 [1,32; 4,62] p=0,0038	2,10 [1,25; 3,53] p=0,0051	13,30% [4,30%; 22,20%] p=0,0036
Muskelspasmen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2451					
Weiblich	56/268 (20,9%)	28/250 (11,2%)	2,09 [1,28; 3,42] p=0,0028	1,87 [1,23; 2,84] p=0,0036	9,70% [3,50%; 15,90%] p=0,0023
Männlich	22/153 (14,4%)	8/178 (4,5%)	3,57 [1,54; 8,27] p=0,0018	3,20 [1,47; 6,98] p=0,0035	9,90% [3,50%; 16,20%] p=0,0022
Muskelspasmen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4730					
Exon 19 Deletion	51/253 (20,2%)	21/257 (8,2%)	2,84 [1,65; 4,88] p=0,0001	2,47 [1,53; 3,98] p=0,0002	12,00% [6,00%; 18,00%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	27/168 (16,1%)	15/171 (8,8%)	1,99 [1,02; 3,90] p=0,0417	1,83 [1,01; 3,32] p=0,0458	7,30% [0,30%; 14,30%] p=0,0406
Muskelspasmen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5952					
Nein	41/249 (16,5%)	21/255 (8,2%)	2,20 [1,26; 3,84] p=0,0050	2,00 [1,22; 3,28] p=0,0062	8,20% [2,50%; 13,90%] p=0,0047
Ja	37/172 (21,5%)	15/173 (8,7%)	2,89 [1,52; 5,49] p=0,0009	2,48 [1,42; 4,35] p=0,0015	12,80% [5,40%; 20,30%] p=0,0007
Muskelspasmen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5185					
Nicht asiatisch	43/171 (25,1%)	18/177 (10,2%)	2,97 [1,63; 5,39] p=0,0002	2,47 [1,49; 4,11] p=0,0005	15,00% [7,10%; 22,90%] p=0,0002
Asiatisch	34/248 (13,7%)	18/250 (7,2%)	2,05 [1,12; 3,73] p=0,0177	1,90 [1,11; 3,28] p=0,0202	6,50% [1,20%; 11,90%] p=0,0170
Muskelspasmen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0895					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	50/233 (21,5%)	17/237 (7,2%)	3,54 [1,97; 6,34] p<0,0001	2,99 [1,78; 5,03] p<0,0001	14,30% [8,10%; 20,50%] p<0,0001
≥ 65	28/188 (14,9%)	19/191 (9,9%)	1,58 [0,85; 2,95] p=0,1446	1,50 [0,87; 2,59] p=0,1479	4,90% [-1,70%; 11,60%] p=0,1435

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-243: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	69/421 (16,4%)	28/428 (6,5%)	2,82 [1,78; 4,48] p<0,0001	2,52 [1,66; 3,81] p<0,0001	9,90% [5,70%; 14,20%] p<0,0001
Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2287					
< 75	62/372 (16,7%)	27/376 (7,2%)	2,58 [1,60; 4,17] p<0,0001	2,32 [1,51; 3,56] p=0,0001	9,50% [4,90%; 14,10%] p<0,0001
≥ 75	7/49 (14,3%)	1/52 (1,9%)	8,50 [1,00; 71,86] p=0,0221	7,43 [0,95; 58,20] p=0,0562	12,40% [1,90%; 22,80%] p=0,0208
Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1455					
< 80	58/369 (15,7%)	26/367 (7,1%)	2,45 [1,50; 3,98] p=0,0002	2,22 [1,43; 3,44] p=0,0004	8,60% [4,10%; 13,20%] p=0,0002
≥ 80	11/52 (21,2%)	2/61 (3,3%)	7,92 [1,67; 37,61] p=0,0031	6,45 [1,50; 27,80] p=0,0124	17,90% [5,90%; 29,80%] p=0,0034
Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2514					
Nein	44/292 (15,1%)	21/294 (7,1%)	2,31 [1,33; 3,99] p=0,0023	2,11 [1,29; 3,46] p=0,0031	7,90% [2,90%; 13,00%] p=0,0021
Ja	25/129 (19,4%)	7/134 (5,2%)	4,36 [1,81; 10,49] p=0,0005	3,71 [1,66; 8,28] p=0,0014	14,20% [6,40%; 21,90%] p=0,0004
Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6536					
1	40/283 (14,1%)	17/279 (6,1%)	2,54 [1,40; 4,59] p=0,0016	2,32 [1,35; 3,99] p=0,0024	8,00% [3,10%; 13,00%] p=0,0014

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	29/138 (21,0%)	11/149 (7,4%)	3,34 [1,60; 6,98] p=0,0009	2,85 [1,48; 5,48] p=0,0017	13,60% [5,60%; 21,60%] p=0,0008
Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5329					
Weiblich	54/268 (20,1%)	19/250 (7,6%)	3,07 [1,76; 5,34] p<0,0001	2,65 [1,62; 4,34] p=0,0001	12,50% [6,70%; 18,40%] p<0,0001
Männlich	15/153 (9,8%)	9/178 (5,1%)	2,04 [0,87; 4,81] p=0,0973	1,94 [0,87; 4,30] p=0,1037	4,70% [-1,00%; 10,50%] p=0,1029
Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9922					
Exon 19 Deletion	42/253 (16,6%)	17/257 (6,6%)	2,81 [1,55; 5,08] p=0,0004	2,51 [1,47; 4,29] p=0,0008	10,00% [4,50%; 15,50%] p=0,0004
Exon 21 L858R Substitution	27/168 (16,1%)	11/171 (6,4%)	2,79 [1,33; 5,82] p=0,0050	2,50 [1,28; 4,87] p=0,0072	9,60% [3,00%; 16,30%] p=0,0046
Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,3586					
Nein	46/249 (18,5%)	16/255 (6,3%)	3,38 [1,86; 6,16] p<0,0001	2,94 [1,71; 5,06] p<0,0001	12,20% [6,50%; 17,90%] p<0,0001
Ja	23/172 (13,4%)	12/173 (6,9%)	2,07 [0,99; 4,31] p=0,0481	1,93 [0,99; 3,75] p=0,0531	6,40% [0,10%; 12,80%] p=0,0467
Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2003					
Nicht asiatisch	39/171 (22,8%)	12/177 (6,8%)	4,06 [2,04; 8,07] p<0,0001	3,36 [1,82; 6,20] p=0,0001	16,00% [8,70%; 23,30%] p<0,0001
Asiatisch	30/248 (12,1%)	16/250 (6,4%)	2,01 [1,07; 3,79] p=0,0283	1,89 [1,06; 3,38] p=0,0317	5,70% [0,60%; 10,80%] p=0,0276
Schmerz in einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8576					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	43/233 (18,5%)	18/237 (7,6%)	2,75 [1,54; 4,93] p=0,0005	2,43 [1,45; 4,09] p=0,0008	10,90% [4,80%; 16,90%] p=0,0004
≥ 65	26/188 (13,8%)	10/191 (5,2%)	2,90 [1,36; 6,21] p=0,0044	2,64 [1,31; 5,32] p=0,0066	8,60% [2,70%; 14,50%] p=0,0040

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-244: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Myalgie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Myalgie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	58/421 (13,8%)	23/428 (5,4%)	2,79 [1,69; 4,62] p<0,0001	2,56 [1,61; 4,08] p<0,0001	8,40% [4,50%; 12,30%] p<0,0001
Myalgie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7224					
< 75	49/372 (13,2%)	20/376 (5,3%)	2,70 [1,57; 4,64] p=0,0002	2,48 [1,50; 4,08] p=0,0004	7,90% [3,70%; 12,00%] p=0,0002
≥ 75	9/49 (18,4%)	3/52 (5,8%)	3,67 [0,93; 14,49] p=0,0517	3,18 [0,92; 11,08] p=0,0687	12,60% [0,00%; 25,20%] p=0,0493
Myalgie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9175					
< 80	51/369 (13,8%)	20/367 (5,4%)	2,78 [1,62; 4,77] p=0,0001	2,54 [1,54; 4,17] p=0,0002	8,40% [4,20%; 12,60%] p=0,0001
≥ 80	7/52 (13,5%)	3/61 (4,9%)	3,01 [0,74; 12,29] p=0,1126	2,74 [0,74; 10,05] p=0,1293	8,50% [-2,20%; 19,30%] p=0,1192
Myalgie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6311					
Nein	39/292 (13,4%)	14/294 (4,8%)	3,08 [1,64; 5,81] p=0,0003	2,81 [1,56; 5,05] p=0,0006	8,60% [4,00%; 13,20%] p=0,0002
Ja	19/129 (14,7%)	9/134 (6,7%)	2,40 [1,04; 5,52] p=0,0356	2,19 [1,03; 4,67] p=0,0416	8,00% [0,60%; 15,50%] p=0,0348
Myalgie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6105					
1	33/283 (11,7%)	14/279 (5,0%)	2,50 [1,31; 4,78] p=0,0045	2,32 [1,27; 4,25] p=0,0061	6,60% [2,10%; 11,20%] p=0,0041

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	25/138 (18,1%)	9/149 (6,0%)	3,44 [1,54; 7,67] p=0,0016	3,00 [1,45; 6,20] p=0,0030	12,10% [4,60%; 19,60%] p=0,0016
Myalgie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8014					
Weiblich	39/268 (14,6%)	15/250 (6,0%)	2,67 [1,43; 4,97] p=0,0015	2,42 [1,37; 4,29] p=0,0023	8,60% [3,40%; 13,70%] p=0,0011
Männlich	19/153 (12,4%)	8/178 (4,5%)	3,01 [1,28; 7,10] p=0,0087	2,76 [1,25; 6,13] p=0,0125	7,90% [1,90%; 14,00%] p=0,0102
Myalgie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6369					
Exon 19 Deletion	32/253 (12,6%)	14/257 (5,4%)	2,51 [1,31; 4,83] p=0,0046	2,32 [1,27; 4,25] p=0,0062	7,20% [2,30%; 12,10%] p=0,0043
Exon 21 L858R Substitution	26/168 (15,5%)	9/171 (5,3%)	3,30 [1,50; 7,27] p=0,0020	2,94 [1,42; 6,09] p=0,0037	10,20% [3,80%; 16,60%] p=0,0018
Myalgie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6089					
Nein	41/249 (16,5%)	15/255 (5,9%)	3,15 [1,70; 5,86] p=0,0002	2,80 [1,59; 4,92] p=0,0004	10,60% [5,10%; 16,00%] p=0,0001
Ja	17/172 (9,9%)	8/173 (4,6%)	2,26 [0,95; 5,39] p=0,0599	2,14 [0,95; 4,82] p=0,0672	5,30% [-0,20%; 10,70%] p=0,0585
Myalgie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9619					
Asiatisch	36/248 (14,5%)	14/250 (5,6%)	2,86 [1,50; 5,45] p=0,0009	2,59 [1,43; 4,68] p=0,0016	8,90% [3,70%; 14,10%] p=0,0008
Nicht asiatisch	22/171 (12,9%)	9/177 (5,1%)	2,76 [1,23; 6,17] p=0,0110	2,53 [1,20; 5,34] p=0,0148	7,80% [1,80%; 13,80%] p=0,0107
Myalgie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,5837					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	34/233 (14,6%)	15/237 (6,3%)	2,53 [1,34; 4,78] p=0,0034	2,31 [1,29; 4,12] p=0,0048	8,30% [2,80%; 13,80%] p=0,0032
≥ 65	24/188 (12,8%)	8/191 (4,2%)	3,35 [1,46; 7,66] p=0,0027	3,05 [1,41; 6,61] p=0,0048	8,60% [3,00%; 14,10%] p=0,0025

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-245: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	18/421 (4,3%)	7/428 (1,6%)	2,66 [1,10; 6,41] p=0,0234	2,60 [1,10; 6,13] p=0,0295	2,60% [0,40%; 4,90%] p=0,0237
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1078					
< 75	18/372 (4,8%)	6/376 (1,6%)	3,14 [1,23; 7,99] p=0,0119	3,03 [1,22; 7,55] p=0,0172	3,20% [0,70%; 5,80%] p=0,0117
≥ 75	0/49 (0,0%)	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-5,70%; 1,80%] p=0,3126
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3799					
< 80	17/369 (4,6%)	7/367 (1,9%)	2,48 [1,02; 6,06] p=0,0394	2,42 [1,01; 5,75] p=0,0465	2,70% [0,10%; 5,30%] p=0,0384
≥ 80	1/52 (1,9%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,70%] p=0,3126
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,1298					
Nein	10/292 (3,4%)	6/294 (2,0%)	1,70 [0,61; 4,75] p=0,3045	1,68 [0,62; 4,56] p=0,3099	1,40% [-1,30%; 4,00%] p=0,3040
Ja	8/129 (6,2%)	1/134 (0,7%)	8,79 [1,08; 71,33] p=0,0152	8,31 [1,05; 65,51] p=0,0444	5,50% [1,00%; 9,90%] p=0,0153
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9582					
1	13/283 (4,6%)	5/279 (1,8%)	2,64 [0,93; 7,50] p=0,0595	2,56 [0,93; 7,09] p=0,0700	2,80% [-0,10%; 5,70%] p=0,0577

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	5/138 (3,6%)	2/149 (1,3%)	2,76 [0,53; 14,48] p=0,2115	2,70 [0,53; 13,69] p=0,2306	2,30% [-1,30%; 5,90%] p=0,2174
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0871					
Weiblich	10/268 (3,7%)	6/250 (2,4%)	1,58 [0,56; 4,40] p=0,3820	1,55 [0,57; 4,21] p=0,3858	1,30% [-1,60%; 4,30%] p=0,3776
Männlich	8/153 (5,2%)	1/178 (0,6%)	9,77 [1,21; 78,99] p=0,0094	9,31 [1,18; 73,58] p=0,0345	4,70% [1,00%; 8,40%] p=0,0133
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1757					
Exon 19 Deletion	13/253 (5,1%)	3/257 (1,2%)	4,59 [1,29; 16,29] p=0,0102	4,40 [1,27; 15,26] p=0,0195	4,00% [1,00%; 7,00%] p=0,0100
Exon 21 L858R Substitution	5/168 (3,0%)	4/171 (2,3%)	1,28 [0,34; 4,85] p=0,7157	1,27 [0,35; 4,66] p=0,7160	0,60% [-2,80%; 4,10%] p=0,7155
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5818					
Ja	10/172 (5,8%)	3/173 (1,7%)	3,50 [0,95; 12,94] p=0,0469	3,35 [0,94; 11,97] p=0,0625	4,10% [0,10%; 8,10%] p=0,0457
Nein	8/249 (3,2%)	4/255 (1,6%)	2,08 [0,62; 7,01] p=0,2265	2,05 [0,63; 6,71] p=0,2367	1,60% [-1,00%; 4,30%] p=0,2273
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4270					
Asiatisch	11/248 (4,4%)	3/250 (1,2%)	3,82 [1,05; 13,87] p=0,0291	3,70 [1,04; 13,09] p=0,0427	3,20% [0,30%; 6,10%] p=0,0285
Nicht asiatisch	7/171 (4,1%)	4/177 (2,3%)	1,85 [0,53; 6,42] p=0,3291	1,81 [0,54; 6,08] p=0,3360	1,80% [-1,90%; 5,50%] p=0,3300
Muskuläre Schwäche (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0491					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	15/233 (6,4%)	3/237 (1,3%)	5,37 [1,53; 18,79] p=0,0035	5,09 [1,49; 17,34] p=0,0093	5,20% [1,70%; 8,60%] p=0,0034
≥ 65	3/188 (1,6%)	4/191 (2,1%)	0,76 [0,17; 3,43] p=0,7189	0,76 [0,17; 3,36] p=0,7194	-0,50% [-3,20%; 2,20%] p=0,7182

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-246: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Parästhesie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	60/421 (14,3%)	26/428 (6,1%)	2,59 [1,60; 4,20] p<0,0001	2,36 [1,52; 3,66] p=0,0001	8,20% [4,20%; 12,20%] p<0,0001
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0629					
< 75	54/372 (14,5%)	19/376 (5,1%)	3,19 [1,85; 5,50] p<0,0001	2,87 [1,74; 4,75] p<0,0001	9,50% [5,30%; 13,70%] p<0,0001
≥ 75	6/49 (12,2%)	7/52 (13,5%)	0,90 [0,28; 2,88] p=0,8559	0,91 [0,33; 2,52] p=0,8553	-1,20% [-14,30%; 11,80%] p=0,8550
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8201					
< 80	53/369 (14,4%)	22/367 (6,0%)	2,63 [1,56; 4,42] p=0,0002	2,40 [1,49; 3,85] p=0,0003	8,40% [4,00%; 12,70%] p=0,0001
≥ 80	7/52 (13,5%)	4/61 (6,6%)	2,22 [0,61; 8,05] p=0,2192	2,05 [0,64; 6,62] p=0,2288	6,90% [-4,30%; 18,10%] p=0,2255
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0010					
Nein	36/292 (12,3%)	24/294 (8,2%)	1,58 [0,92; 2,73] p=0,0966	1,51 [0,93; 2,47] p=0,0994	4,20% [-0,70%; 9,10%] p=0,0957
Ja	24/129 (18,6%)	2/134 (1,5%)	15,09 [3,49; 65,29] p<0,0001	12,47 [3,01; 51,68] p=0,0005	17,10% [10,10%; 24,10%] p<0,0001
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3568					
1	39/283 (13,8%)	19/279 (6,8%)	2,19 [1,23; 3,89] p=0,0067	2,02 [1,20; 3,41] p=0,0082	7,00% [2,00%; 12,00%] p=0,0061

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	21/138 (15,2%)	7/149 (4,7%)	3,64 [1,50; 8,86] p=0,0027	3,24 [1,42; 7,38] p=0,0052	10,50% [3,60%; 17,40%] p=0,0028
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0382					
Weiblich	38/268 (14,2%)	21/250 (8,4%)	1,80 [1,03; 3,17] p=0,0387	1,69 [1,02; 2,79] p=0,0419	5,80% [0,40%; 11,20%] p=0,0363
Männlich	22/153 (14,4%)	5/178 (2,8%)	5,81 [2,14; 15,75] p=0,0001	5,12 [1,99; 13,19] p=0,0007	11,60% [5,50%; 17,60%] p=0,0002
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6510					
Exon 19 Deletion	40/253 (15,8%)	16/257 (6,2%)	2,83 [1,54; 5,20] p=0,0005	2,54 [1,46; 4,42] p=0,0010	9,60% [4,20%; 15,00%] p=0,0005
Exon 21 L858R Substitution	20/168 (11,9%)	10/171 (5,8%)	2,18 [0,99; 4,80] p=0,0500	2,04 [0,98; 4,22] p=0,0559	6,10% [0,00%; 12,10%] p=0,0490
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8843					
Nein	38/249 (15,3%)	17/255 (6,7%)	2,52 [1,38; 4,60] p=0,0020	2,29 [1,33; 3,95] p=0,0029	8,60% [3,20%; 14,00%] p=0,0019
Ja	22/172 (12,8%)	9/173 (5,2%)	2,67 [1,19; 5,99] p=0,0139	2,46 [1,17; 5,19] p=0,0181	7,60% [1,60%; 13,60%] p=0,0130
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4224					
Asiatisch	36/248 (14,5%)	13/250 (5,2%)	3,10 [1,60; 5,99] p=0,0005	2,79 [1,52; 5,13] p=0,0010	9,30% [4,10%; 14,50%] p=0,0004
Nicht asiatisch	24/171 (14,0%)	13/177 (7,3%)	2,06 [1,01; 4,19] p=0,0433	1,91 [1,01; 3,63] p=0,0478	6,70% [0,20%; 13,20%] p=0,0427
Parästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4740					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	35/233 (15,0%)	13/237 (5,5%)	3,05 [1,57; 5,92] p=0,0006	2,74 [1,49; 5,04] p=0,0012	9,50% [4,10%; 15,00%] p=0,0006
≥ 65	25/188 (13,3%)	13/191 (6,8%)	2,10 [1,04; 4,24] p=0,0356	1,95 [1,03; 3,70] p=0,0400	6,50% [0,50%; 12,50%] p=0,0347

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-247: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	58/421 (13,8%)	35/428 (8,2%)	1,80 [1,15; 2,80] p=0,0089	1,69 [1,13; 2,52] p=0,0101	5,60% [1,40%; 9,80%] p=0,0087
Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2250					
< 75	53/372 (14,2%)	34/376 (9,0%)	1,67 [1,06; 2,64] p=0,0265	1,58 [1,05; 2,37] p=0,0282	5,20% [0,60%; 9,80%] p=0,0261
≥ 75	5/49 (10,2%)	1/52 (1,9%)	5,79 [0,65; 51,50] p=0,0800	5,31 [0,64; 43,82] p=0,1213	8,30% [-1,00%; 17,50%] p=0,0797
Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3130					
< 80	52/369 (14,1%)	28/367 (7,6%)	1,99 [1,22; 3,22] p=0,0049	1,85 [1,19; 2,86] p=0,0058	6,50% [2,00%; 10,90%] p=0,0046
≥ 80	6/52 (11,5%)	7/61 (11,5%)	1,01 [0,32; 3,21] p=0,9917	1,00 [0,36; 2,81] p=0,9916	0,10% [-11,70%; 11,90%] p=0,9916
Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8988					
Nein	36/292 (12,3%)	21/294 (7,1%)	1,83 [1,04; 3,21] p=0,0343	1,73 [1,03; 2,88] p=0,0371	5,20% [0,40%; 10,00%] p=0,0336
Ja	22/129 (17,1%)	14/134 (10,4%)	1,76 [0,86; 3,62] p=0,1199	1,63 [0,87; 3,05] p=0,1243	6,60% [-1,70%; 14,90%] p=0,1189
Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6555					
1	40/283 (14,1%)	25/279 (9,0%)	1,67 [0,98; 2,84] p=0,0554	1,58 [0,98; 2,53] p=0,0582	5,20% [-0,10%; 10,40%] p=0,0540

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	18/138 (13,0%)	10/149 (6,7%)	2,08 [0,93; 4,69] p=0,0714	1,94 [0,93; 4,06] p=0,0774	6,30% [-0,60%; 13,20%] p=0,0724
Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8382					
Weiblich	35/268 (13,1%)	20/250 (8,0%)	1,73 [0,97; 3,08] p=0,0620	1,63 [0,97; 2,75] p=0,0656	5,10% [-0,20%; 10,30%] p=0,0590
Männlich	23/153 (15,0%)	15/178 (8,4%)	1,92 [0,96; 3,83] p=0,0606	1,78 [0,97; 3,29] p=0,0645	6,60% [-0,40%; 13,60%] p=0,0636
Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9358					
Exon 19 Deletion	36/253 (14,2%)	22/257 (8,6%)	1,77 [1,01; 3,11] p=0,0440	1,66 [1,01; 2,74] p=0,0469	5,70% [0,20%; 11,20%] p=0,0433
Exon 21 L858R Substitution	22/168 (13,1%)	13/171 (7,6%)	1,83 [0,89; 3,77] p=0,0970	1,72 [0,90; 3,31] p=0,1020	5,50% [-1,00%; 12,00%] p=0,0959
Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,1835					
Ja	30/172 (17,4%)	13/173 (7,5%)	2,60 [1,31; 5,18] p=0,0053	2,32 [1,25; 4,30] p=0,0073	9,90% [3,00%; 16,80%] p=0,0048
Nein	28/249 (11,2%)	22/255 (8,6%)	1,34 [0,74; 2,42] p=0,3262	1,30 [0,77; 2,21] p=0,3275	2,60% [-2,60%; 7,80%] p=0,3259
Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4126					
Asiatisch	40/248 (16,1%)	21/250 (8,4%)	2,10 [1,20; 3,67] p=0,0086	1,92 [1,17; 3,16] p=0,0103	7,70% [2,00%; 13,50%] p=0,0081
Nicht asiatisch	18/171 (10,5%)	14/177 (7,9%)	1,37 [0,66; 2,85] p=0,3991	1,33 [0,68; 2,59] p=0,4003	2,60% [-3,50%; 8,70%] p=0,3989
Schwindelgefühl (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4586					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	36/233 (15,5%)	19/237 (8,0%)	2,10 [1,16; 3,78] p=0,0123	1,93 [1,14; 3,26] p=0,0144	7,40% [1,60%; 13,20%] p=0,0118
≥ 65	22/188 (11,7%)	16/191 (8,4%)	1,45 [0,74; 2,86] p=0,2818	1,40 [0,76; 2,58] p=0,2841	3,30% [-2,70%; 9,40%] p=0,2810

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-248: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	43/421 (10,2%)	4/428 (0,9%)	12,09 [4,29; 34,04] p<0,0001	10,92 [3,94; 30,21] p<0,0001	9,30% [6,20%; 12,30%] p<0,0001
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4074					
< 75	39/372 (10,5%)	3/376 (0,8%)	14,56 [4,46; 47,56] p<0,0001	13,14 [4,10; 42,15] p<0,0001	9,70% [6,40%; 12,90%] p<0,0001
≥ 75	4/49 (8,2%)	1/52 (1,9%)	4,53 [0,49; 42,06] p=0,1505	4,25 [0,49; 36,67] p=0,1888	6,20% [-2,30%; 14,80%] p=0,1515
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2371					
< 80	41/369 (11,1%)	3/367 (0,8%)	15,17 [4,65; 49,44] p<0,0001	13,59 [4,25; 43,50] p<0,0001	10,30% [7,00%; 13,60%] p<0,0001
≥ 80	2/52 (3,8%)	1/61 (1,6%)	2,40 [0,21; 27,25] p=0,4690	2,35 [0,22; 25,14] p=0,4810	2,20% [-3,90%; 8,30%] p=0,4798
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2827					
Nein	33/292 (11,3%)	2/294 (0,7%)	18,60 [4,42; 78,28] p<0,0001	16,61 [4,02; 68,60] p=0,0001	10,60% [6,90%; 14,40%] p<0,0001
Ja	10/129 (7,8%)	2/134 (1,5%)	5,55 [1,19; 25,83] p=0,0152	5,19 [1,16; 23,25] p=0,0312	6,30% [1,20%; 11,30%] p=0,0151
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7503					
1	26/283 (9,2%)	2/279 (0,7%)	14,01 [3,29; 59,63] p<0,0001	12,82 [3,07; 53,48] p=0,0005	8,50% [5,00%; 12,00%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	17/138 (12,3%)	2/149 (1,3%)	10,33 [2,34; 45,58] p=0,0002	9,18 [2,16; 39,00] p=0,0027	11,00% [5,20%; 16,80%] p=0,0002
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0015					
Weiblich	34/268 (12,7%)	0/250 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,70% [8,70%; 16,70%] p<0,0001
Männlich	9/153 (5,9%)	4/178 (2,2%)	2,72 [0,82; 9,01] p=0,0901	2,62 [0,82; 8,33] p=0,1033	3,60% [-0,70%; 8,00%] p=0,0989
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4979					
Exon 19 Deletion	25/253 (9,9%)	3/257 (1,2%)	9,28 [2,77; 31,16] p<0,0001	8,46 [2,59; 27,68] p=0,0004	8,70% [4,80%; 12,60%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	18/168 (10,7%)	1/171 (0,6%)	20,40 [2,69; 154,65] p<0,0001	18,32 [2,47; 135,70] p=0,0044	10,10% [5,30%; 14,90%] p<0,0001
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6733					
Nein	26/249 (10,4%)	2/255 (0,8%)	14,75 [3,46; 62,84] p<0,0001	13,31 [3,19; 55,50] p=0,0004	9,70% [5,70%; 13,60%] p<0,0001
Ja	17/172 (9,9%)	2/173 (1,2%)	9,38 [2,13; 41,24] p=0,0004	8,55 [2,01; 36,44] p=0,0037	8,70% [4,00%; 13,50%] p=0,0003
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1124					
Asiatisch	28/248 (11,3%)	3/250 (1,2%)	10,48 [3,14; 34,95] p<0,0001	9,41 [2,90; 30,55] p=0,0002	10,10% [5,90%; 14,30%] p<0,0001
Nicht asiatisch	15/171 (8,8%)	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,80% [4,50%; 13,00%] p<0,0001
Periphere Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7532					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	25/233 (10,7%)	2/237 (0,8%)	14,12 [3,31; 60,34] p<0,0001	12,71 [3,05; 53,07] p=0,0005	9,90% [5,70%; 14,00%] p<0,0001
≥ 65	18/188 (9,6%)	2/191 (1,0%)	10,01 [2,29; 43,76] p=0,0002	9,14 [2,15; 38,86] p=0,0027	8,50% [4,10%; 13,00%] p=0,0002

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-249: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypästhesie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/421 (6,7%)	10/428 (2,3%)	3,06 [1,45; 6,46] p=0,0022	2,85 [1,41; 5,75] p=0,0036	4,30% [1,60%; 7,00%] p=0,0021
Hypästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4214					
< 75	27/372 (7,3%)	10/376 (2,7%)	2,86 [1,37; 6,00] p=0,0038	2,73 [1,34; 5,56] p=0,0057	4,60% [1,50%; 7,70%] p=0,0036
≥ 75	1/49 (2,0%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-1,90%; 6,00%] p=0,3123
Hypästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1382					
< 80	25/369 (6,8%)	10/367 (2,7%)	2,59 [1,23; 5,48] p=0,0099	2,49 [1,21; 5,10] p=0,0130	4,10% [1,00%; 7,10%] p=0,0094
≥ 80	3/52 (5,8%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [-0,60%; 12,10%] p=0,0744
Hypästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5650					
Nein	20/292 (6,8%)	8/294 (2,7%)	2,63 [1,14; 6,07] p=0,0193	2,52 [1,13; 5,62] p=0,0244	4,10% [0,70%; 7,60%] p=0,0188
Ja	8/129 (6,2%)	2/134 (1,5%)	4,36 [0,91; 20,95] p=0,0463	4,16 [0,90; 19,20] p=0,0682	4,70% [0,10%; 9,30%] p=0,0467
Hypästhesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8450					
1	21/283 (7,4%)	7/279 (2,5%)	3,12 [1,30; 7,45] p=0,0075	2,96 [1,28; 6,85] p=0,0113	4,90% [1,30%; 8,50%] p=0,0069

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	7/138 (5,1%)	3/149 (2,0%)	2,60 [0,66; 10,26] p=0,1587	2,52 [0,67; 9,55] p=0,1741	3,10% [-1,20%; 7,40%] p=0,1632
Hypäthesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7991					
Weiblich	17/268 (6,3%)	6/250 (2,4%)	2,75 [1,07; 7,10] p=0,0296	2,64 [1,06; 6,60] p=0,0373	3,90% [0,50%; 7,40%] p=0,0264
Männlich	11/153 (7,2%)	4/178 (2,2%)	3,37 [1,05; 10,81] p=0,0314	3,20 [1,04; 9,84] p=0,0425	4,90% [0,30%; 9,60%] p=0,0367
Hypäthesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,5591					
Exon 19 Deletion	17/253 (6,7%)	5/257 (1,9%)	3,63 [1,32; 10,00] p=0,0080	3,45 [1,29; 9,22] p=0,0134	4,80% [1,30%; 8,30%] p=0,0078
Exon 21 L858R Substitution	11/168 (6,5%)	5/171 (2,9%)	2,33 [0,79; 6,85] p=0,1163	2,24 [0,80; 6,31] p=0,1270	3,60% [-0,90%; 8,10%] p=0,1156
Hypäthesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6791					
Nein	16/249 (6,4%)	5/255 (2,0%)	3,43 [1,24; 9,52] p=0,0122	3,28 [1,22; 8,81] p=0,0186	4,50% [1,00%; 8,00%] p=0,0121
Ja	12/172 (7,0%)	5/173 (2,9%)	2,52 [0,87; 7,31] p=0,0800	2,41 [0,87; 6,71] p=0,0909	4,10% [-0,50%; 8,60%] p=0,0785
Hypäthesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4726					
Asiatisch	27/248 (10,9%)	9/250 (3,6%)	3,27 [1,50; 7,11] p=0,0017	3,02 [1,45; 6,30] p=0,0031	7,30% [2,80%; 11,80%] p=0,0015
Nicht asiatisch	1/171 (0,6%)	1/177 (0,6%)	1,03 [0,06; 16,68] p=0,9805	1,03 [0,07; 16,42] p=0,9805	0,00% [-1,60%; 1,60%] p=0,9805
Hypäthesie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6543					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	19/233 (8,2%)	6/237 (2,5%)	3,42 [1,34; 8,72] p=0,0067	3,22 [1,31; 7,92] p=0,0108	5,60% [1,60%; 9,70%] p=0,0064
≥ 65	9/188 (4,8%)	4/191 (2,1%)	2,35 [0,71; 7,77] p=0,1503	2,29 [0,72; 7,29] p=0,1626	2,70% [-1,00%; 6,40%] p=0,1499

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-250: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	25/421 (5,9%)	11/428 (2,6%)	2,39 [1,16; 4,92] p=0,0152	2,31 [1,15; 4,64] p=0,0189	3,40% [0,60%; 6,10%] p=0,0152
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5764					
< 75	24/372 (6,5%)	10/376 (2,7%)	2,52 [1,19; 5,36] p=0,0129	2,43 [1,18; 5,00] p=0,0164	3,80% [0,80%; 6,80%] p=0,0126
≥ 75	1/49 (2,0%)	1/52 (1,9%)	1,06 [0,07; 17,47] p=0,9663	1,06 [0,07; 16,50] p=0,9661	0,10% [-5,30%; 5,60%] p=0,9662
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1052					
< 80	22/369 (6,0%)	11/367 (3,0%)	2,05 [0,98; 4,29] p=0,0521	1,99 [0,98; 4,04] p=0,0574	3,00% [0,00%; 5,90%] p=0,0512
≥ 80	3/52 (5,8%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [-0,60%; 12,10%] p=0,0744
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4337					
Nein	15/292 (5,1%)	8/294 (2,7%)	1,94 [0,81; 4,64] p=0,1324	1,89 [0,81; 4,38] p=0,1394	2,40% [-0,70%; 5,60%] p=0,1317
Ja	10/129 (7,8%)	3/134 (2,2%)	3,67 [0,99; 13,65] p=0,0396	3,46 [0,97; 12,30] p=0,0548	5,50% [0,30%; 10,80%] p=0,0396
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9648					
1	14/283 (4,9%)	6/279 (2,2%)	2,37 [0,90; 6,25] p=0,0738	2,30 [0,90; 5,90] p=0,0830	2,80% [-0,20%; 5,80%] p=0,0720

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	11/138 (8,0%)	5/149 (3,4%)	2,49 [0,84; 7,37] p=0,0892	2,38 [0,85; 6,66] p=0,1002	4,60% [-0,70%; 10,00%] p=0,0918
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7845					
Weiblich	16/268 (6,0%)	7/250 (2,8%)	2,20 [0,89; 5,45] p=0,0804	2,13 [0,89; 5,10] p=0,0885	3,20% [-0,30%; 6,70%] p=0,0756
Männlich	9/153 (5,9%)	4/178 (2,2%)	2,72 [0,82; 9,01] p=0,0901	2,62 [0,82; 8,33] p=0,1033	3,60% [-0,70%; 8,00%] p=0,0989
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,0795					
Exon 19 Deletion	13/253 (5,1%)	9/257 (3,5%)	1,49 [0,63; 3,56] p=0,3636	1,47 [0,64; 3,37] p=0,3664	1,60% [-1,90%; 5,20%] p=0,3634
Exon 21 L858R Substitution	12/168 (7,1%)	2/171 (1,2%)	6,50 [1,43; 29,50] p=0,0058	6,11 [1,39; 26,88] p=0,0167	6,00% [1,80%; 10,20%] p=0,0055
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7929					
Nein	17/249 (6,8%)	8/255 (3,1%)	2,26 [0,96; 5,34] p=0,0567	2,18 [0,96; 4,95] p=0,0637	3,70% [-0,10%; 7,50%] p=0,0566
Ja	8/172 (4,7%)	3/173 (1,7%)	2,76 [0,72; 10,60] p=0,1236	2,68 [0,72; 9,94] p=0,1399	2,90% [-0,80%; 6,60%] p=0,1223
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0600					
Asiatisch	15/248 (6,0%)	9/250 (3,6%)	1,72 [0,74; 4,02] p=0,2026	1,68 [0,75; 3,77] p=0,2079	2,40% [-1,30%; 6,20%] p=0,2018
Nicht asiatisch	10/171 (5,8%)	1/177 (0,6%)	10,93 [1,38; 86,35] p=0,0049	10,35 [1,34; 79,99] p=0,0251	5,30% [1,60%; 9,00%] p=0,0050
Periphere sensorische Neuropathie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4183					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	15/233 (6,4%)	5/237 (2,1%)	3,19 [1,14; 8,93] p=0,0202	3,05 [1,13; 8,26] p=0,0281	4,30% [0,70%; 8,00%] p=0,0199
≥ 65	10/188 (5,3%)	6/191 (3,1%)	1,73 [0,62; 4,87] p=0,2924	1,69 [0,63; 4,57] p=0,2980	2,20% [-1,90%; 6,20%] p=0,2920

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-251: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Leukopenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Leukopenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	29/421 (6,9%)	69/428 (16,1%)	0,37 [0,23; 0,59] p<0,0001	0,42 [0,28; 0,64] p<0,0001	-9,30% [-13,50%; -5,10%] p<0,0001
Leukopenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,8086					
< 75	27/372 (7,3%)	63/376 (16,8%)	0,39 [0,24; 0,63] p<0,0001	0,43 [0,28; 0,66] p=0,0001	-9,50% [-14,10%; -4,90%] p<0,0001
≥ 75	2/49 (4,1%)	6/52 (11,5%)	0,33 [0,06; 1,70] p=0,1676	0,35 [0,07; 1,67] p=0,1894	-7,50% [-17,80%; 2,80%] p=0,1559
Leukopenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2048					
< 80	26/369 (7,0%)	66/367 (18,0%)	0,35 [0,21; 0,56] p<0,0001	0,39 [0,26; 0,60] p<0,0001	-10,90% [-15,70%; -6,20%] p<0,0001
≥ 80	3/52 (5,8%)	3/61 (4,9%)	1,18 [0,23; 6,13] p=0,8413	1,17 [0,25; 5,57] p=0,8407	0,90% [-7,50%; 9,20%] p=0,8415
Leukopenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4482					
Nein	24/292 (8,2%)	52/294 (17,7%)	0,42 [0,25; 0,70] p=0,0007	0,47 [0,29; 0,73] p=0,0010	-9,50% [-14,80%; -4,10%] p=0,0006
Ja	5/129 (3,9%)	17/134 (12,7%)	0,28 [0,10; 0,78] p=0,0100	0,31 [0,12; 0,80] p=0,0163	-8,80% [-15,40%; -2,30%] p=0,0083
Leukopenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,2251					
1	24/283 (8,5%)	48/279 (17,2%)	0,45 [0,27; 0,75] p=0,0020	0,49 [0,31; 0,78] p=0,0026	-8,70% [-14,20%; -3,20%] p=0,0018

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	5/138 (3,6%)	21/149 (14,1%)	0,23 [0,08; 0,63] p=0,0021	0,26 [0,10; 0,66] p=0,0050	-10,50% [-16,90%; -4,10%] p=0,0013
Leukopenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6651					
Weiblich	23/268 (8,6%)	49/250 (19,6%)	0,39 [0,23; 0,65] p=0,0003	0,44 [0,28; 0,70] p=0,0005	-11,00% [-17,00%; -5,10%] p=0,0003
Männlich	6/153 (3,9%)	20/178 (11,2%)	0,32 [0,13; 0,82] p=0,0138	0,35 [0,14; 0,85] p=0,0199	-7,30% [-12,90%; -1,70%] p=0,0100
Leukopenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2319					
Exon 21 L858R Substitution	16/168 (9,5%)	29/171 (17,0%)	0,52 [0,27; 0,99] p=0,0440	0,56 [0,32; 0,99] p=0,0480	-7,40% [-14,60%; -0,30%] p=0,0420
Exon 19 Deletion	13/253 (5,1%)	40/257 (15,6%)	0,29 [0,15; 0,56] p=0,0001	0,33 [0,18; 0,60] p=0,0003	-10,40% [-15,60%; -5,20%] p<0,0001
Leukopenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7971					
Nein	18/249 (7,2%)	45/255 (17,6%)	0,36 [0,20; 0,65] p=0,0004	0,41 [0,24; 0,69] p=0,0007	-10,40% [-16,10%; -4,70%] p=0,0003
Ja	11/172 (6,4%)	24/173 (13,9%)	0,42 [0,20; 0,90] p=0,0216	0,46 [0,23; 0,91] p=0,0260	-7,50% [-13,80%; -1,20%] p=0,0203
Leukopenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6434					
Asiatisch	24/248 (9,7%)	54/250 (21,6%)	0,39 [0,23; 0,65] p=0,0003	0,45 [0,29; 0,70] p=0,0004	-11,90% [-18,20%; -5,60%] p=0,0002
Nicht asiatisch	5/171 (2,9%)	15/177 (8,5%)	0,33 [0,12; 0,92] p=0,0264	0,34 [0,13; 0,93] p=0,0352	-5,60% [-10,40%; -0,70%] p=0,0239
Leukopenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4385					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	18/233 (7,7%)	37/237 (15,6%)	0,45 [0,25; 0,82] p=0,0079	0,49 [0,29; 0,84] p=0,0097	-7,90% [-13,60%; -2,10%] p=0,0072
≥ 65	11/188 (5,9%)	32/191 (16,8%)	0,31 [0,15; 0,63] p=0,0008	0,35 [0,18; 0,67] p=0,0016	-10,90% [-17,20%; -4,60%] p=0,0007

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-252: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Neutropenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	23/421 (5,5%)	62/428 (14,5%)	0,34 [0,20; 0,55] p<0,0001	0,38 [0,24; 0,59] p<0,0001	-9,10% [-13,00%; -5,10%] p<0,0001
Neutropenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1731					
< 75	23/372 (6,2%)	59/376 (15,7%)	0,35 [0,21; 0,59] p<0,0001	0,39 [0,25; 0,62] p<0,0001	-9,50% [-13,90%; -5,10%] p<0,0001
≥ 75	0/49 (0,0%)	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,80% [-12,10%; 0,60%] p=0,0744
Neutropenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7807					
< 80	21/369 (5,7%)	57/367 (15,5%)	0,33 [0,19; 0,55] p<0,0001	0,37 [0,23; 0,59] p<0,0001	-9,80% [-14,20%; -5,40%] p<0,0001
≥ 80	2/52 (3,8%)	5/61 (8,2%)	0,45 [0,08; 2,41] p=0,3411	0,47 [0,10; 2,32] p=0,3532	-4,40% [-13,00%; 4,30%] p=0,3239
Neutropenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,0541					
Nein	21/292 (7,2%)	45/294 (15,3%)	0,43 [0,25; 0,74] p=0,0019	0,47 [0,29; 0,77] p=0,0026	-8,10% [-13,20%; -3,00%] p=0,0017
Ja	2/129 (1,6%)	17/134 (12,7%)	0,11 [0,03; 0,48] p=0,0005	0,12 [0,03; 0,52] p=0,0044	-11,10% [-17,20%; -5,10%] p=0,0003
Neutropenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4983					
1	19/283 (6,7%)	46/279 (16,5%)	0,36 [0,21; 0,64] p=0,0003	0,41 [0,24; 0,68] p=0,0005	-9,80% [-15,00%; -4,50%] p=0,0003

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	4/138 (2,9%)	16/149 (10,7%)	0,25 [0,08; 0,76] p=0,0093	0,27 [0,09; 0,79] p=0,0165	-7,80% [-13,50%; -2,10%] p=0,0071
Neutropenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5482					
Weiblich	19/268 (7,1%)	45/250 (18,0%)	0,35 [0,20; 0,61] p=0,0002	0,39 [0,24; 0,65] p=0,0003	-10,90% [-16,60%; -5,20%] p=0,0002
Männlich	4/153 (2,6%)	17/178 (9,6%)	0,25 [0,08; 0,77] p=0,0100	0,27 [0,09; 0,80] p=0,0174	-6,90% [-11,90%; -1,90%] p=0,0066
Neutropenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9237					
Exon 19 Deletion	14/253 (5,5%)	37/257 (14,4%)	0,35 [0,18; 0,66] p=0,0009	0,38 [0,21; 0,69] p=0,0015	-8,90% [-14,00%; -3,70%] p=0,0007
Exon 21 L858R Substitution	9/168 (5,4%)	25/171 (14,6%)	0,33 [0,15; 0,73] p=0,0046	0,37 [0,18; 0,76] p=0,0071	-9,30% [-15,60%; -3,00%] p=0,0039
Neutropenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9272					
Nein	13/249 (5,2%)	36/255 (14,1%)	0,34 [0,17; 0,65] p=0,0008	0,37 [0,20; 0,68] p=0,0014	-8,90% [-14,00%; -3,80%] p=0,0006
Ja	10/172 (5,8%)	26/173 (15,0%)	0,35 [0,16; 0,75] p=0,0052	0,39 [0,19; 0,78] p=0,0077	-9,20% [-15,60%; -2,80%] p=0,0046
Neutropenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3517					
Asiatisch	19/248 (7,7%)	45/250 (18,0%)	0,38 [0,21; 0,67] p=0,0006	0,43 [0,26; 0,71] p=0,0010	-10,30% [-16,10%; -4,50%] p=0,0005
Nicht asiatisch	4/171 (2,3%)	17/177 (9,6%)	0,23 [0,07; 0,68] p=0,0045	0,24 [0,08; 0,71] p=0,0096	-7,30% [-12,20%; -2,40%] p=0,0036
Neutropenie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,9737					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	14/233 (6,0%)	38/237 (16,0%)	0,34 [0,18; 0,64] p=0,0005	0,38 [0,21; 0,67] p=0,0010	-10,00% [-15,60%; -4,40%] p=0,0004
≥ 65	9/188 (4,8%)	24/191 (12,6%)	0,35 [0,16; 0,77] p=0,0073	0,38 [0,18; 0,80] p=0,0105	-7,80% [-13,40%; -2,20%] p=0,0065

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-253: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	63/421 (15,0%)	13/428 (3,0%)	5,86 [3,14; 10,93] p<0,0001	4,97 [2,78; 8,87] p<0,0001	12,00% [8,20%; 15,70%] p<0,0001
Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2579					
< 75	53/372 (14,2%)	9/376 (2,4%)	6,78 [3,29; 13,95] p<0,0001	5,95 [2,98; 11,89] p<0,0001	11,90% [8,00%; 15,70%] p<0,0001
≥ 75	10/49 (20,4%)	4/52 (7,7%)	3,08 [0,90; 10,57] p=0,0659	2,65 [0,89; 7,91] p=0,0799	12,70% [-0,70%; 26,10%] p=0,0631
Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5814					
< 80	54/369 (14,6%)	10/367 (2,7%)	6,12 [3,06; 12,22] p<0,0001	5,37 [2,78; 10,38] p<0,0001	11,90% [7,90%; 15,90%] p<0,0001
≥ 80	9/52 (17,3%)	3/61 (4,9%)	4,05 [1,03; 15,84] p=0,0339	3,52 [1,00; 12,32] p=0,0491	12,40% [0,80%; 24,00%] p=0,0367
Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7848					
Nein	37/292 (12,7%)	7/294 (2,4%)	5,95 [2,61; 13,58] p<0,0001	5,32 [2,41; 11,74] p<0,0001	10,30% [6,10%; 14,50%] p<0,0001
Ja	26/129 (20,2%)	6/134 (4,5%)	5,38 [2,14; 13,58] p=0,0001	4,50 [1,92; 10,57] p=0,0006	15,70% [7,90%; 23,40%] p<0,0001
Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0863					
1	34/283 (12,0%)	10/279 (3,6%)	3,67 [1,78; 7,59] p=0,0002	3,35 [1,69; 6,65] p=0,0005	8,40% [4,10%; 12,80%] p=0,0002

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	29/138 (21,0%)	3/149 (2,0%)	12,95 [3,85; 43,61] p<0,0001	10,44 [3,25; 33,49] p<0,0001	19,00% [11,80%; 26,20%] p<0,0001
Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1354					
Weiblich	37/268 (13,8%)	4/250 (1,6%)	9,85 [3,46; 28,07] p<0,0001	8,63 [3,12; 23,86] p<0,0001	12,20% [7,80%; 16,60%] p<0,0001
Männlich	26/153 (17,0%)	9/178 (5,1%)	3,84 [1,74; 8,49] p=0,0004	3,36 [1,63; 6,95] p=0,0011	11,90% [5,20%; 18,70%] p=0,0005
Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7580					
Exon 21 L858R Substitution	32/168 (19,0%)	6/171 (3,5%)	6,47 [2,63; 15,93] p<0,0001	5,43 [2,33; 12,64] p<0,0001	15,50% [9,00%; 22,10%] p<0,0001
Exon 19 Deletion	31/253 (12,3%)	7/257 (2,7%)	4,99 [2,15; 11,55] p<0,0001	4,50 [2,02; 10,03] p=0,0002	9,50% [5,00%; 14,00%] p<0,0001
Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7938					
Nein	41/249 (16,5%)	9/255 (3,5%)	5,39 [2,56; 11,35] p<0,0001	4,67 [2,32; 9,39] p<0,0001	12,90% [7,80%; 18,10%] p<0,0001
Ja	22/172 (12,8%)	4/173 (2,3%)	6,20 [2,09; 18,39] p=0,0002	5,53 [1,95; 15,72] p=0,0013	10,50% [5,00%; 15,90%] p=0,0002
Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2776					
Nicht asiatisch	33/171 (19,3%)	9/177 (5,1%)	4,46 [2,06; 9,65] p<0,0001	3,79 [1,87; 7,69] p=0,0002	14,20% [7,50%; 21,00%] p<0,0001
Asiatisch	30/248 (12,1%)	4/250 (1,6%)	8,46 [2,94; 24,41] p<0,0001	7,56 [2,70; 21,14] p=0,0001	10,50% [6,20%; 14,80%] p<0,0001
Tiefe Venenthrombose (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6892					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	35/188 (18,6%)	8/191 (4,2%)	5,23 [2,36; 11,62] p<0,0001	4,45 [2,12; 9,33] p<0,0001	14,40% [8,20%; 20,70%] p<0,0001
< 65	28/233 (12,0%)	5/237 (2,1%)	6,34 [2,40; 16,72] p<0,0001	5,70 [2,24; 14,50] p=0,0003	9,90% [5,30%; 14,50%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-254: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypotonie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypotonie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	31/421 (7,4%)	6/428 (1,4%)	5,59 [2,31; 13,51] p<0,0001	5,26 [2,22; 12,47] p=0,0002	6,00% [3,20%; 8,70%] p<0,0001
Hypotonie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2101					
< 75	27/372 (7,3%)	6/376 (1,6%)	4,83 [1,97; 11,83] p=0,0002	4,55 [1,90; 10,89] p=0,0007	5,70% [2,70%; 8,60%] p=0,0001
≥ 75	4/49 (8,2%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,20% [0,50%; 15,80%] p=0,0369
Hypotonie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5137					
< 80	29/369 (7,9%)	5/367 (1,4%)	6,17 [2,36; 16,14] p<0,0001	5,77 [2,26; 14,74] p=0,0003	6,50% [3,50%; 9,50%] p<0,0001
≥ 80	2/52 (3,8%)	1/61 (1,6%)	2,40 [0,21; 27,25] p=0,4690	2,35 [0,22; 25,14] p=0,4810	2,20% [-3,90%; 8,30%] p=0,4798
Hypotonie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8596					
Nein	22/292 (7,5%)	4/294 (1,4%)	5,91 [2,01; 17,36] p=0,0003	5,54 [1,93; 15,87] p=0,0014	6,20% [2,90%; 9,50%] p=0,0003
Ja	9/129 (7,0%)	2/134 (1,5%)	4,95 [1,05; 23,37] p=0,0266	4,67 [1,03; 21,22] p=0,0457	5,50% [0,60%; 10,30%] p=0,0267
Hypotonie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8425					
1	20/283 (7,1%)	4/279 (1,4%)	5,23 [1,76; 15,50] p=0,0010	4,93 [1,71; 14,24] p=0,0032	5,60% [2,30%; 8,90%] p=0,0008

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	11/138 (8,0%)	2/149 (1,3%)	6,37 [1,39; 29,26] p=0,0071	5,94 [1,34; 26,32] p=0,0190	6,60% [1,70%; 11,50%] p=0,0078
Hypotonie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8828					
Weiblich	23/268 (8,6%)	4/250 (1,6%)	5,77 [1,97; 16,94] p=0,0004	5,36 [1,88; 15,29] p=0,0017	7,00% [3,30%; 10,70%] p=0,0002
Männlich	8/153 (5,2%)	2/178 (1,1%)	4,86 [1,01; 23,22] p=0,0298	4,65 [1,00; 21,59] p=0,0495	4,10% [0,30%; 8,00%] p=0,0367
Hypotonie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9176					
Exon 19 Deletion	20/253 (7,9%)	4/257 (1,6%)	5,43 [1,83; 16,12] p=0,0007	5,08 [1,76; 14,65] p=0,0026	6,30% [2,70%; 10,00%] p=0,0007
Exon 21 L858R Substitution	11/168 (6,5%)	2/171 (1,2%)	5,92 [1,29; 27,13] p=0,0100	5,60 [1,26; 24,88] p=0,0236	5,40% [1,30%; 9,50%] p=0,0097
Hypotonie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8174					
Nein	19/249 (7,6%)	4/255 (1,6%)	5,18 [1,74; 15,46] p=0,0011	4,86 [1,68; 14,10] p=0,0036	6,10% [2,40%; 9,70%] p=0,0011
Ja	12/172 (7,0%)	2/173 (1,2%)	6,41 [1,41; 29,10] p=0,0062	6,04 [1,37; 26,56] p=0,0174	5,80% [1,70%; 9,90%] p=0,0057
Hypotonie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3915					
Nicht asiatisch	16/171 (9,4%)	2/177 (1,1%)	9,03 [2,04; 39,91] p=0,0005	8,28 [1,93; 35,47] p=0,0044	8,20% [3,60%; 12,90%] p=0,0005
Asiatisch	15/248 (6,0%)	4/250 (1,6%)	3,96 [1,29; 12,10] p=0,0096	3,78 [1,27; 11,23] p=0,0167	4,40% [1,10%; 7,80%] p=0,0092
Hypotonie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7151					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	18/233 (7,7%)	3/237 (1,3%)	6,53 [1,90; 22,48] p=0,0007	6,10 [1,82; 20,44] p=0,0034	6,50% [2,70%; 10,20%] p=0,0006
≥ 65	13/188 (6,9%)	3/191 (1,6%)	4,66 [1,30; 16,61] p=0,0098	4,40 [1,27; 15,20] p=0,0191	5,30% [1,30%; 9,40%] p=0,0094

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-255: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	18/421 (4,3%)	2/428 (0,5%)	9,46 [2,17; 41,35] p=0,0003	8,92 [2,11; 37,74] p=0,0029	3,80% [1,70%; 5,80%] p=0,0003
Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4952					
< 75	16/372 (4,3%)	2/376 (0,5%)	8,40 [1,92; 36,81] p=0,0008	8,09 [1,87; 34,92] p=0,0051	3,80% [1,60%; 6,00%] p=0,0007
≥ 75	2/49 (4,1%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [-1,50%; 9,60%] p=0,1487
Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2371					
< 80	13/369 (3,5%)	2/367 (0,5%)	6,66 [1,49; 29,74] p=0,0043	6,46 [1,47; 28,45] p=0,0136	3,00% [1,00%; 5,00%] p=0,0040
≥ 80	5/52 (9,6%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [1,60%; 17,60%] p=0,0187
Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6609					
Nein	12/292 (4,1%)	1/294 (0,3%)	12,56 [1,62; 97,21] p=0,0020	12,08 [1,58; 92,32] p=0,0163	3,80% [1,40%; 6,10%] p=0,0018
Ja	6/129 (4,7%)	1/134 (0,7%)	6,49 [0,77; 54,66] p=0,0496	6,23 [0,76; 51,06] p=0,0881	3,90% [0,00%; 7,80%] p=0,0506
Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3384					
1	15/283 (5,3%)	1/279 (0,4%)	15,56 [2,04; 118,61] p=0,0004	14,79 [1,97; 111,20] p=0,0089	4,90% [2,20%; 7,60%] p=0,0003

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	3/138 (2,2%)	1/149 (0,7%)	3,29 [0,34; 32,00] p=0,2787	3,24 [0,34; 30,77] p=0,3062	1,50% [-1,30%; 4,30%] p=0,2866
Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8772					
Weiblich	11/268 (4,1%)	1/250 (0,4%)	10,66 [1,37; 83,16] p=0,0051	10,26 [1,33; 78,90] p=0,0253	3,70% [1,20%; 6,20%] p=0,0037
Männlich	7/153 (4,6%)	1/178 (0,6%)	8,49 [1,03; 69,77] p=0,0179	8,14 [1,01; 65,46] p=0,0486	4,00% [0,50%; 7,50%] p=0,0241
Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2180					
Exon 21 L858R Substitution	12/168 (7,1%)	2/171 (1,2%)	6,50 [1,43; 29,50] p=0,0058	6,11 [1,39; 26,88] p=0,0167	6,00% [1,80%; 10,20%] p=0,0055
Exon 19 Deletion	6/253 (2,4%)	0/257 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [0,50%; 4,20%] p=0,0132
Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0611					
Nein	11/249 (4,4%)	0/255 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [1,90%; 7,00%] p=0,0007
Ja	7/172 (4,1%)	2/173 (1,2%)	3,63 [0,74; 17,71] p=0,0900	3,52 [0,74; 16,71] p=0,1132	2,90% [-0,40%; 6,30%] p=0,0887
Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2636					
Asiatisch	13/248 (5,2%)	2/250 (0,8%)	6,86 [1,53; 30,72] p=0,0038	6,55 [1,49; 28,74] p=0,0127	4,40% [1,50%; 7,40%] p=0,0035
Nicht asiatisch	5/171 (2,9%)	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [0,40%; 5,40%] p=0,0232
Venenthrombose einer Extremität (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7624					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	11/233 (4,7%)	1/237 (0,4%)	11,69 [1,50; 91,32] p=0,0032	11,19 [1,46; 85,97] p=0,0203	4,30% [1,50%; 7,10%] p=0,0031
≥ 65	7/188 (3,7%)	1/191 (0,5%)	7,35 [0,90; 60,32] p=0,0305	7,11 [0,88; 57,24] p=0,0652	3,20% [0,30%; 6,10%] p=0,0302

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-256: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Trockenes Auge (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Trockenes Auge (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	41/421 (9,7%)	21/428 (4,9%)	2,09 [1,21; 3,60] p=0,0069	1,98 [1,19; 3,30] p=0,0083	4,80% [1,30%; 8,30%] p=0,0068
Trockenes Auge (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2243					
< 75	35/372 (9,4%)	15/376 (4,0%)	2,50 [1,34; 4,66] p=0,0030	2,36 [1,31; 4,25] p=0,0042	5,40% [1,90%; 9,00%] p=0,0029
≥ 75	6/49 (12,2%)	6/52 (11,5%)	1,07 [0,32; 3,57] p=0,9131	1,06 [0,37; 3,07] p=0,9127	0,70% [-11,90%; 13,30%] p=0,9127
Trockenes Auge (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2448					
< 80	36/369 (9,8%)	20/367 (5,4%)	1,88 [1,06; 3,31] p=0,0277	1,79 [1,06; 3,03] p=0,0304	4,30% [0,50%; 8,10%] p=0,0270
≥ 80	5/52 (9,6%)	1/61 (1,6%)	6,38 [0,72; 56,51] p=0,0606	5,87 [0,71; 48,62] p=0,1011	8,00% [-0,60%; 16,60%] p=0,0698
Trockenes Auge (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,9074					
Nein	32/292 (11,0%)	16/294 (5,4%)	2,14 [1,15; 3,99] p=0,0150	2,01 [1,13; 3,59] p=0,0176	5,50% [1,10%; 9,90%] p=0,0145
Ja	9/129 (7,0%)	5/134 (3,7%)	1,94 [0,63; 5,94] p=0,2421	1,87 [0,64; 5,43] p=0,2499	3,20% [-2,20%; 8,70%] p=0,2425
Trockenes Auge (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5458					
1	25/283 (8,8%)	14/279 (5,0%)	1,83 [0,93; 3,61] p=0,0754	1,76 [0,94; 3,31] p=0,0799	3,80% [-0,40%; 8,00%] p=0,0737

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	16/138 (11,6%)	7/149 (4,7%)	2,66 [1,06; 6,68] p=0,0319	2,47 [1,05; 5,82] p=0,0389	6,90% [0,60%; 13,20%] p=0,0327
Trockenes Auge (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8224					
Weiblich	30/268 (11,2%)	15/250 (6,0%)	1,98 [1,04; 3,77] p=0,0361	1,87 [1,03; 3,38] p=0,0401	5,20% [0,40%; 10,00%] p=0,0334
Männlich	11/153 (7,2%)	6/178 (3,4%)	2,22 [0,80; 6,15] p=0,1171	2,13 [0,81; 5,63] p=0,1263	3,80% [-1,10%; 8,70%] p=0,1248
Trockenes Auge (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1760					
Exon 21 L858R Substitution	21/168 (12,5%)	7/171 (4,1%)	3,35 [1,38; 8,10] p=0,0050	3,05 [1,33; 6,99] p=0,0083	8,40% [2,60%; 14,20%] p=0,0046
Exon 19 Deletion	20/253 (7,9%)	14/257 (5,4%)	1,49 [0,73; 3,02] p=0,2664	1,45 [0,75; 2,81] p=0,2692	2,50% [-1,90%; 6,80%] p=0,2660
Trockenes Auge (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8198					
Nein	22/249 (8,8%)	12/255 (4,7%)	1,96 [0,95; 4,06] p=0,0649	1,88 [0,95; 3,71] p=0,0700	4,10% [-0,30%; 8,50%] p=0,0646
Ja	19/172 (11,0%)	9/173 (5,2%)	2,26 [0,99; 5,15] p=0,0472	2,12 [0,99; 4,56] p=0,0535	5,80% [0,10%; 11,60%] p=0,0458
Trockenes Auge (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5492					
Asiatisch	25/248 (10,1%)	11/250 (4,4%)	2,44 [1,17; 5,07] p=0,0145	2,29 [1,15; 4,55] p=0,0180	5,70% [1,20%; 10,20%] p=0,0139
Nicht asiatisch	16/171 (9,4%)	10/177 (5,6%)	1,72 [0,76; 3,91] p=0,1892	1,66 [0,77; 3,55] p=0,1942	3,70% [-1,80%; 9,20%] p=0,1892
Trockenes Auge (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4022					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	26/233 (11,2%)	11/237 (4,6%)	2,58 [1,24; 5,35] p=0,0088	2,40 [1,22; 4,75] p=0,0116	6,50% [1,70%; 11,40%] p=0,0084
≥ 65	15/188 (8,0%)	10/191 (5,2%)	1,57 [0,69; 3,59] p=0,2827	1,52 [0,70; 3,31] p=0,2863	2,70% [-2,30%; 7,70%] p=0,2821

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-257: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Blepharitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/421 (4,0%)	6/428 (1,4%)	3,08 [1,19; 7,98] p=0,0153	2,94 [1,17; 7,38] p=0,0215	2,70% [0,50%; 4,80%] p=0,0155
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,3966					
< 75	12/372 (3,2%)	3/376 (0,8%)	4,14 [1,16; 14,81] p=0,0179	4,04 [1,15; 14,21] p=0,0294	2,40% [0,40%; 4,40%] p=0,0178
≥ 75	5/49 (10,2%)	3/52 (5,8%)	1,86 [0,42; 8,22] p=0,4118	1,77 [0,45; 7,01] p=0,4170	4,40% [-6,10%; 15,00%] p=0,4114
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0472					
< 80	12/369 (3,3%)	6/367 (1,6%)	2,02 [0,75; 5,45] p=0,1558	1,99 [0,76; 5,24] p=0,1643	1,60% [-0,60%; 3,80%] p=0,1546
≥ 80	5/52 (9,6%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [1,60%; 17,60%] p=0,0187
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,1017					
Ja	9/129 (7,0%)	1/134 (0,7%)	9,97 [1,25; 79,90] p=0,0084	9,35 [1,20; 72,75] p=0,0327	6,20% [1,60%; 10,90%] p=0,0084
Nein	8/292 (2,7%)	5/294 (1,7%)	1,63 [0,53; 5,04] p=0,3936	1,61 [0,53; 4,87] p=0,3979	1,00% [-1,30%; 3,40%] p=0,3932
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8987					
1	14/283 (4,9%)	5/279 (1,8%)	2,85 [1,01; 8,03] p=0,0387	2,76 [1,01; 7,56] p=0,0483	3,20% [0,20%; 6,10%] p=0,0372

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	3/138 (2,2%)	1/149 (0,7%)	3,29 [0,34; 32,00] p=0,2787	3,24 [0,34; 30,77] p=0,3062	1,50% [-1,30%; 4,30%] p=0,2866
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2739					
Weiblich	11/268 (4,1%)	5/250 (2,0%)	2,10 [0,72; 6,12] p=0,1670	2,05 [0,72; 5,82] p=0,1767	2,10% [-0,80%; 5,00%] p=0,1609
Männlich	6/153 (3,9%)	1/178 (0,6%)	7,22 [0,86; 60,69] p=0,0344	6,98 [0,85; 57,34] p=0,0705	3,40% [0,10%; 6,60%] p=0,0438
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,4057					
Exon 19 Deletion	9/253 (3,6%)	2/257 (0,8%)	4,70 [1,01; 21,98] p=0,0309	4,57 [1,00; 20,95] p=0,0504	2,80% [0,30%; 5,30%] p=0,0308
Exon 21 L858R Substitution	8/168 (4,8%)	4/171 (2,3%)	2,09 [0,62; 7,07] p=0,2281	2,04 [0,63; 6,63] p=0,2382	2,40% [-1,50%; 6,40%] p=0,2278
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0679					
Ja	10/172 (5,8%)	1/173 (0,6%)	10,62 [1,34; 83,87] p=0,0057	10,06 [1,30; 77,72] p=0,0269	5,20% [1,60%; 8,90%] p=0,0052
Nein	7/249 (2,8%)	5/255 (2,0%)	1,45 [0,45; 4,62] p=0,5316	1,43 [0,46; 4,46] p=0,5336	0,90% [-1,80%; 3,50%] p=0,5319
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9731					
Nicht asiatisch	14/171 (8,2%)	5/177 (2,8%)	3,07 [1,08; 8,71] p=0,0280	2,90 [1,07; 7,87] p=0,0369	5,40% [0,60%; 10,10%] p=0,0279
Asiatisch	3/248 (1,2%)	1/250 (0,4%)	3,05 [0,32; 29,51] p=0,3120	3,02 [0,32; 28,88] p=0,3364	0,80% [-0,80%; 2,40%] p=0,3119
Blepharitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,0650					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	10/233 (4,3%)	1/237 (0,4%)	10,58 [1,34; 83,35] p=0,0056	10,17 [1,31; 78,83] p=0,0264	3,90% [1,10%; 6,60%] p=0,0055
≥ 65	7/188 (3,7%)	5/191 (2,6%)	1,44 [0,45; 4,62] p=0,5394	1,42 [0,46; 4,40] p=0,5411	1,10% [-2,40%; 4,60%] p=0,5392

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-258: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Keratitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keratitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/421 (3,1%)	2/428 (0,5%)	6,72 [1,49; 30,34] p=0,0041	6,46 [1,49; 27,99] p=0,0127	2,60% [0,80%; 4,40%] p=0,0040
Keratitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1697					
< 75	12/372 (3,2%)	1/376 (0,3%)	12,50 [1,62; 96,63] p=0,0020	12,13 [1,58; 92,81] p=0,0162	3,00% [1,10%; 4,80%] p=0,0019
≥ 75	1/49 (2,0%)	1/52 (1,9%)	1,06 [0,07; 17,47] p=0,9663	1,06 [0,07; 16,50] p=0,9661	0,10% [-5,30%; 5,60%] p=0,9662
Keratitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5575					
< 80	12/369 (3,3%)	2/367 (0,5%)	6,13 [1,36; 27,60] p=0,0072	5,97 [1,34; 26,48] p=0,0188	2,70% [0,70%; 4,70%] p=0,0068
≥ 80	1/52 (1,9%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,70%] p=0,3126
Keratitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4256					
Nein	11/292 (3,8%)	2/294 (0,7%)	5,71 [1,26; 26,02] p=0,0113	5,54 [1,24; 24,77] p=0,0251	3,10% [0,70%; 5,50%] p=0,0109
Ja	2/129 (1,6%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60% [-0,60%; 3,70%] p=0,1541
Keratitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7020					
Weiblich	9/268 (3,4%)	1/250 (0,4%)	8,65 [1,09; 68,80] p=0,0146	8,40 [1,07; 65,79] p=0,0428	3,00% [0,70%; 5,30%] p=0,0115

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Männlich	4/153 (2,6%)	1/178 (0,6%)	4,75 [0,53; 42,98] p=0,1275	4,65 [0,53; 41,19] p=0,1670	2,10% [-0,70%; 4,80%] p=0,1444
Keratitis (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,1828					
Exon 19 Deletion	8/253 (3,2%)	2/257 (0,8%)	4,16 [0,88; 19,80] p=0,0524	4,06 [0,87; 18,95] p=0,0743	2,40% [0,00%; 4,80%] p=0,0524
Exon 21 L858R Substitution	5/168 (3,0%)	0/171 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00% [0,40%; 5,50%] p=0,0232
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-259: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hämaturie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/421 (5,0%)	9/428 (2,1%)	2,41 [1,10; 5,29] p=0,0231	2,37 [1,09; 5,13] p=0,0287	2,90% [0,40%; 5,40%] p=0,0238
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7803					
< 75	18/372 (4,8%)	8/376 (2,1%)	2,34 [1,00; 5,45] p=0,0431	2,27 [1,00; 5,17] p=0,0497	2,70% [0,10%; 5,30%] p=0,0428
≥ 75	3/49 (6,1%)	1/52 (1,9%)	3,33 [0,33; 33,11] p=0,2819	3,18 [0,34; 29,59] p=0,3086	4,20% [-3,50%; 11,90%] p=0,2839
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0339					
< 80	16/369 (4,3%)	9/367 (2,5%)	1,80 [0,79; 4,13] p=0,1587	1,77 [0,79; 3,95] p=0,1646	1,90% [-0,70%; 4,50%] p=0,1575
≥ 80	5/52 (9,6%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [1,60%; 17,60%] p=0,0187
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7744					
Nein	13/292 (4,5%)	6/294 (2,0%)	2,24 [0,84; 5,97] p=0,0997	2,18 [0,84; 5,66] p=0,1089	2,40% [-0,50%; 5,30%] p=0,0990
Ja	8/129 (6,2%)	3/134 (2,2%)	2,89 [0,75; 11,13] p=0,1092	2,77 [0,75; 10,21] p=0,1259	4,00% [-0,90%; 8,80%] p=0,1098
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9504					
1	19/283 (6,7%)	8/279 (2,9%)	2,44 [1,05; 5,67] p=0,0332	2,34 [1,04; 5,26] p=0,0394	3,80% [0,30%; 7,40%] p=0,0318

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	2/138 (1,4%)	1/149 (0,7%)	2,18 [0,20; 24,27] p=0,5180	2,16 [0,20; 23,55] p=0,5277	0,80% [-1,60%; 3,20%] p=0,5227
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9076					
Männlich	11/153 (7,2%)	5/178 (2,8%)	2,68 [0,91; 7,89] p=0,0643	2,56 [0,91; 7,20] p=0,0751	4,40% [-0,40%; 9,10%] p=0,0712
Weiblich	10/268 (3,7%)	4/250 (1,6%)	2,38 [0,74; 7,70] p=0,1353	2,33 [0,74; 7,34] p=0,1478	2,10% [-0,60%; 4,90%] p=0,1289
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9379					
Exon 19 Deletion	12/253 (4,7%)	5/257 (1,9%)	2,51 [0,87; 7,23] p=0,0787	2,44 [0,87; 6,82] p=0,0895	2,80% [-0,30%; 5,90%] p=0,0785
Exon 21 L858R Substitution	9/168 (5,4%)	4/171 (2,3%)	2,36 [0,71; 7,83] p=0,1486	2,29 [0,72; 7,29] p=0,1609	3,00% [-1,10%; 7,10%] p=0,1481
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,0755					
Ja	12/172 (7,0%)	2/173 (1,2%)	6,41 [1,41; 29,10] p=0,0062	6,04 [1,37; 26,56] p=0,0174	5,80% [1,70%; 9,90%] p=0,0057
Nein	9/249 (3,6%)	7/255 (2,7%)	1,33 [0,49; 3,62] p=0,5782	1,32 [0,50; 3,48] p=0,5791	0,90% [-2,20%; 3,90%] p=0,5783
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9750					
Asiatisch	14/248 (5,6%)	6/250 (2,4%)	2,43 [0,92; 6,44] p=0,0654	2,35 [0,92; 6,02] p=0,0745	3,20% [-0,20%; 6,70%] p=0,0646
Nicht asiatisch	7/171 (4,1%)	3/177 (1,7%)	2,48 [0,63; 9,73] p=0,1812	2,42 [0,64; 9,19] p=0,1958	2,40% [-1,10%; 5,90%] p=0,1825
Hämaturie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7468					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	13/188 (6,9%)	5/191 (2,6%)	2,76 [0,96; 7,91] p=0,0495	2,64 [0,96; 7,26] p=0,0598	4,30% [0,00%; 8,60%] p=0,0488
< 65	8/233 (3,4%)	4/237 (1,7%)	2,07 [0,61; 6,97] p=0,2308	2,03 [0,62; 6,66] p=0,2408	1,70% [-1,10%; 4,60%] p=0,2309

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-260: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Dysurie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Dysurie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	15/421 (3,6%)	5/428 (1,2%)	3,19 [1,14; 8,91] p=0,0204	3,10 [1,13; 8,48] p=0,0281	2,40% [0,40%; 4,40%] p=0,0201
Dysurie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2351					
< 75	13/372 (3,5%)	3/376 (0,8%)	4,50 [1,27; 15,93] p=0,0109	4,38 [1,26; 15,24] p=0,0203	2,70% [0,60%; 4,80%] p=0,0107
≥ 75	2/49 (4,1%)	2/52 (3,8%)	1,06 [0,14; 7,86] p=0,9519	1,06 [0,15; 7,24] p=0,9516	0,20% [-7,40%; 7,90%] p=0,9517
Dysurie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1419					
< 80	12/369 (3,3%)	5/367 (1,4%)	2,43 [0,85; 6,98] p=0,0882	2,39 [0,85; 6,71] p=0,0989	1,90% [-0,30%; 4,10%] p=0,0870
≥ 80	3/52 (5,8%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [-0,60%; 12,10%] p=0,0744
Dysurie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,5446					
Nein	10/292 (3,4%)	4/294 (1,4%)	2,57 [0,80; 8,29] p=0,1021	2,52 [0,80; 7,93] p=0,1151	2,10% [-0,40%; 4,50%] p=0,1015
Ja	5/129 (3,9%)	1/134 (0,7%)	5,36 [0,62; 46,55] p=0,0899	5,19 [0,61; 43,85] p=0,1301	3,10% [-0,50%; 6,80%] p=0,0916
Dysurie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7738					
1	13/283 (4,6%)	4/279 (1,4%)	3,31 [1,07; 10,28] p=0,0289	3,20 [1,06; 9,71] p=0,0395	3,20% [0,40%; 6,00%] p=0,0275

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	2/138 (1,4%)	1/149 (0,7%)	2,18 [0,20; 24,27] p=0,5180	2,16 [0,20; 23,55] p=0,5277	0,80% [-1,60%; 3,20%] p=0,5227
Dysurie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2268					
Weiblich	13/268 (4,9%)	5/250 (2,0%)	2,50 [0,88; 7,11] p=0,0770	2,42 [0,88; 6,71] p=0,0877	2,90% [-0,30%; 6,00%] p=0,0717
Männlich	2/153 (1,3%)	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-0,50%; 3,10%] p=0,1546
Dysurie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7932					
Exon 19 Deletion	8/253 (3,2%)	3/257 (1,2%)	2,77 [0,72; 10,54] p=0,1214	2,71 [0,73; 10,10] p=0,1376	2,00% [-0,50%; 4,50%] p=0,1215
Exon 21 L858R Substitution	7/168 (4,2%)	2/171 (1,2%)	3,67 [0,75; 17,95] p=0,0866	3,56 [0,75; 16,90] p=0,1097	3,00% [-0,40%; 6,40%] p=0,0863
Dysurie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,7813					
Ja	8/172 (4,7%)	3/173 (1,7%)	2,76 [0,72; 10,60] p=0,1236	2,68 [0,72; 9,94] p=0,1399	2,90% [-0,80%; 6,60%] p=0,1223
Nein	7/249 (2,8%)	2/255 (0,8%)	3,66 [0,75; 17,79] p=0,0861	3,58 [0,75; 17,09] p=0,1091	2,00% [-0,30%; 4,30%] p=0,0870
Dysurie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5633					
Nicht asiatisch	11/171 (6,4%)	3/177 (1,7%)	3,99 [1,09; 14,55] p=0,0247	3,79 [1,08; 13,37] p=0,0379	4,70% [0,60%; 8,90%] p=0,0249
Asiatisch	4/248 (1,6%)	2/250 (0,8%)	2,03 [0,37; 11,20] p=0,4062	2,02 [0,37; 10,91] p=0,4156	0,80% [-1,10%; 2,70%] p=0,4061
Dysurie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,7938					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 65	8/188 (4,3%)	3/191 (1,6%)	2,79 [0,73; 10,66] p=0,1201	2,71 [0,73; 10,06] p=0,1364	2,70% [-0,70%; 6,10%] p=0,1197
< 65	7/233 (3,0%)	2/237 (0,8%)	3,64 [0,75; 17,70] p=0,0878	3,56 [0,75; 16,96] p=0,1109	2,20% [-0,30%; 4,60%] p=0,0880

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-261: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	31/421 (7,4%)	15/428 (3,5%)	2,21 [1,17; 4,17] p=0,0125	2,11 [1,16; 3,84] p=0,0147	3,90% [0,80%; 6,90%] p=0,0122
Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,6966					
< 75	28/372 (7,5%)	14/376 (3,7%)	2,10 [1,09; 4,07] p=0,0240	2,02 [1,08; 3,78] p=0,0274	3,80% [0,50%; 7,10%] p=0,0236
≥ 75	3/49 (6,1%)	1/52 (1,9%)	3,33 [0,33; 33,11] p=0,2819	3,18 [0,34; 29,59] p=0,3086	4,20% [-3,50%; 11,90%] p=0,2839
Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6615					
< 80	26/369 (7,0%)	13/367 (3,5%)	2,06 [1,04; 4,08] p=0,0340	1,99 [1,04; 3,81] p=0,0381	3,50% [0,30%; 6,70%] p=0,0332
≥ 80	5/52 (9,6%)	2/61 (3,3%)	3,14 [0,58; 16,91] p=0,1656	2,93 [0,59; 14,49] p=0,1868	6,30% [-2,80%; 15,50%] p=0,1758
Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6297					
Nein	23/292 (7,9%)	10/294 (3,4%)	2,43 [1,14; 5,20] p=0,0189	2,32 [1,12; 4,78] p=0,0231	4,50% [0,80%; 8,20%] p=0,0184
Ja	8/129 (6,2%)	5/134 (3,7%)	1,71 [0,54; 5,36] p=0,3565	1,66 [0,56; 4,95] p=0,3614	2,50% [-2,80%; 7,70%] p=0,3569
Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8585					
1	24/283 (8,5%)	11/279 (3,9%)	2,26 [1,08; 4,70] p=0,0262	2,15 [1,07; 4,31] p=0,0306	4,50% [0,60%; 8,50%] p=0,0250

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	7/138 (5,1%)	4/149 (2,7%)	1,94 [0,55; 6,77] p=0,2933	1,89 [0,56; 6,31] p=0,3013	2,40% [-2,10%; 6,90%] p=0,2970
Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6951					
Weiblich	16/268 (6,0%)	6/250 (2,4%)	2,58 [0,99; 6,71] p=0,0443	2,49 [0,99; 6,26] p=0,0528	3,60% [0,20%; 7,00%] p=0,0403
Männlich	15/153 (9,8%)	9/178 (5,1%)	2,04 [0,87; 4,81] p=0,0973	1,94 [0,87; 4,30] p=0,1037	4,70% [-1,00%; 10,50%] p=0,1029
Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7642					
Exon 19 Deletion	18/253 (7,1%)	8/257 (3,1%)	2,38 [1,02; 5,59] p=0,0401	2,29 [1,01; 5,16] p=0,0467	4,00% [0,20%; 7,80%] p=0,0397
Exon 21 L858R Substitution	13/168 (7,7%)	7/171 (4,1%)	1,97 [0,76; 5,05] p=0,1551	1,89 [0,77; 4,62] p=0,1626	3,60% [-1,40%; 8,70%] p=0,1543
Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,9072					
Nein	20/249 (8,0%)	10/255 (3,9%)	2,14 [0,98; 4,67] p=0,0514	2,05 [0,98; 4,29] p=0,0571	4,10% [0,00%; 8,20%] p=0,0512
Ja	11/172 (6,4%)	5/173 (2,9%)	2,30 [0,78; 6,75] p=0,1222	2,21 [0,79; 6,24] p=0,1329	3,50% [-0,90%; 7,90%] p=0,1207
Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8353					
Asiatisch	23/248 (9,3%)	11/250 (4,4%)	2,22 [1,06; 4,66] p=0,0312	2,11 [1,05; 4,23] p=0,0359	4,90% [0,50%; 9,30%] p=0,0305
Nicht asiatisch	7/171 (4,1%)	4/177 (2,3%)	1,85 [0,53; 6,42] p=0,3291	1,81 [0,54; 6,08] p=0,3360	1,80% [-1,90%; 5,50%] p=0,3300
Hyperbilirubinämie (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,4670					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
< 65	20/233 (8,6%)	8/237 (3,4%)	2,69 [1,16; 6,23] p=0,0172	2,54 [1,14; 5,66] p=0,0222	5,20% [0,90%; 9,50%] p=0,0168
≥ 65	11/188 (5,9%)	7/191 (3,7%)	1,63 [0,62; 4,31] p=0,3177	1,60 [0,63; 4,03] p=0,3221	2,20% [-2,10%; 6,50%] p=0,3173

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-262: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Krebsschmerzen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Krebsschmerzen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/421 (1,0%)	13/428 (3,0%)	0,30 [0,10; 0,93] p=0,0278	0,31 [0,10; 0,94] p=0,0382	-2,10% [-4,00%; -0,20%] p=0,0267
Krebsschmerzen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,2926					
< 75	4/372 (1,1%)	11/376 (2,9%)	0,36 [0,11; 1,14] p=0,0713	0,37 [0,12; 1,14] p=0,0840	-1,90% [-3,90%; 0,10%] p=0,0698
≥ 75	0/49 (0,0%)	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,80% [-9,10%; 1,40%] p=0,1492
Krebsschmerzen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=1,0000					
< 80	4/369 (1,1%)	13/367 (3,5%)	0,30 [0,10; 0,92] p=0,0265	0,31 [0,10; 0,93] p=0,0368	-2,50% [-4,60%; -0,30%] p=0,0261
≥ 80	0/52 (0,0%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Krebsschmerzen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6636					
Nein	2/292 (0,7%)	8/294 (2,7%)	0,25 [0,05; 1,17] p=0,0573	0,25 [0,05; 1,18] p=0,0793	-2,00% [-4,10%; 0,10%] p=0,0558
Ja	2/129 (1,6%)	5/134 (3,7%)	0,41 [0,08; 2,13] p=0,2729	0,42 [0,08; 2,10] p=0,2885	-2,20% [-6,00%; 1,70%] p=0,2672
Krebsschmerzen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8836					
1	3/283 (1,1%)	10/279 (3,6%)	0,29 [0,08; 1,06] p=0,0468	0,30 [0,08; 1,06] p=0,0620	-2,50% [-5,00%; 0,00%] p=0,0466
0	1/138 (0,7%)	3/149 (2,0%)	0,35 [0,04; 3,46] p=0,3529	0,36 [0,04; 3,42] p=0,3736	-1,30% [-4,00%; 1,40%] p=0,3428

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Krebsschmerzen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5495					
Männlich	2/153 (1,3%)	5/178 (2,8%)	0,46 [0,09; 2,40] p=0,3445	0,47 [0,09; 2,37] p=0,3563	-1,50% [-4,50%; 1,50%] p=0,3300
Weiblich	2/268 (0,7%)	8/250 (3,2%)	0,23 [0,05; 1,08] p=0,0427	0,23 [0,05; 1,09] p=0,0639	-2,50% [-4,90%; 0,00%] p=0,0462
Krebsschmerzen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6599					
Ja	3/172 (1,7%)	11/173 (6,4%)	0,26 [0,07; 0,95] p=0,0301	0,27 [0,08; 0,97] p=0,0440	-4,60% [-8,70%; -0,50%] p=0,0285
Nein	1/249 (0,4%)	2/255 (0,8%)	0,51 [0,05; 5,66] p=0,5769	0,51 [0,05; 5,61] p=0,5837	-0,40% [-1,70%; 1,00%] p=0,5750
Krebsschmerzen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6557					
Asiatisch	3/248 (1,2%)	11/250 (4,4%)	0,27 [0,07; 0,97] p=0,0314	0,28 [0,08; 0,97] p=0,0453	-3,20% [-6,10%; -0,30%] p=0,0301
Nicht asiatisch	1/171 (0,6%)	2/177 (1,1%)	0,52 [0,05; 5,73] p=0,5829	0,52 [0,05; 5,66] p=0,5893	-0,50% [-2,50%; 1,40%] p=0,5801
Krebsschmerzen (Jegliche unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,6160					
≥ 65	3/188 (1,6%)	8/191 (4,2%)	0,37 [0,10; 1,42] p=0,1333	0,38 [0,10; 1,41] p=0,1493	-2,60% [-6,00%; 0,80%] p=0,1303
< 65	1/233 (0,4%)	5/237 (2,1%)	0,20 [0,02; 1,73] p=0,1050	0,20 [0,02; 1,73] p=0,1446	-1,70% [-3,70%; 0,30%] p=0,1018

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

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

Anhang 4-G Tabelle 4-263: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	27/421 (6,4%)	11/428 (2,6%)	2,62 [1,28; 5,37] p=0,0066	2,52 [1,26; 5,04] p=0,0090	3,90% [1,10%; 6,60%] p=0,0064
Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,5939					
< 75	23/372 (6,2%)	10/376 (2,7%)	2,41 [1,13; 5,14] p=0,0191	2,33 [1,12; 4,82] p=0,0232	3,50% [0,60%; 6,50%] p=0,0188
≥ 75	4/49 (8,2%)	1/52 (1,9%)	4,53 [0,49; 42,06] p=0,1505	4,25 [0,49; 36,67] p=0,1888	6,20% [-2,30%; 14,80%] p=0,1515
Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8966					
< 80	21/369 (5,7%)	8/367 (2,2%)	2,71 [1,18; 6,20] p=0,0144	2,61 [1,17; 5,82] p=0,0189	3,50% [0,70%; 6,30%] p=0,0139
≥ 80	6/52 (11,5%)	3/61 (4,9%)	2,52 [0,60; 10,63] p=0,1971	2,35 [0,62; 8,92] p=0,2108	6,60% [-3,60%; 16,90%] p=0,2051
Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1215					
1	22/283 (7,8%)	6/279 (2,2%)	3,83 [1,53; 9,61] p=0,0022	3,62 [1,49; 8,78] p=0,0045	5,60% [2,10%; 9,20%] p=0,0019
0	5/138 (3,6%)	5/149 (3,4%)	1,08 [0,31; 3,82] p=0,9019	1,08 [0,32; 3,65] p=0,9018	0,30% [-4,00%; 4,50%] p=0,9019
Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,6835					
Nein	18/292 (6,2%)	8/294 (2,7%)	2,35 [1,00; 5,49] p=0,0431	2,27 [1,00; 5,13] p=0,0498	3,40% [0,10%; 6,80%] p=0,0425

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ja	9/129 (7,0%)	3/134 (2,2%)	3,27 [0,87; 12,38] p=0,0662	3,12 [0,86; 11,25] p=0,0828	4,70% [-0,30%; 9,80%] p=0,0665
Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4036					
Asiatisch	14/248 (5,6%)	4/250 (1,6%)	3,68 [1,19; 11,34] p=0,0157	3,53 [1,18; 10,57] p=0,0243	4,00% [0,80%; 7,30%] p=0,0152
Nicht asiatisch	13/171 (7,6%)	7/177 (4,0%)	2,00 [0,78; 5,14] p=0,1444	1,92 [0,79; 4,70] p=0,1521	3,60% [-1,30%; 8,50%] p=0,1447
Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5713					
Weiblich	14/268 (5,2%)	4/250 (1,6%)	3,39 [1,10; 10,44] p=0,0246	3,27 [1,09; 9,79] p=0,0346	3,60% [0,50%; 6,70%] p=0,0213
Männlich	13/153 (8,5%)	7/178 (3,9%)	2,27 [0,88; 5,84] p=0,0828	2,16 [0,89; 5,28] p=0,0909	4,60% [-0,70%; 9,80%] p=0,0890
Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,3241					
≥ 65	17/188 (9,0%)	5/191 (2,6%)	3,70 [1,34; 10,24] p=0,0076	3,45 [1,30; 9,17] p=0,0129	6,40% [1,70%; 11,10%] p=0,0072
< 65	10/233 (4,3%)	6/237 (2,5%)	1,73 [0,62; 4,83] p=0,2932	1,70 [0,63; 4,59] p=0,2988	1,80% [-1,50%; 5,00%] p=0,2932
Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,8208					
Nein	16/249 (6,4%)	7/255 (2,7%)	2,43 [0,98; 6,02] p=0,0480	2,34 [0,98; 5,59] p=0,0556	3,70% [0,00%; 7,30%] p=0,0479
Ja	11/172 (6,4%)	4/173 (2,3%)	2,89 [0,90; 9,25] p=0,0633	2,77 [0,90; 8,52] p=0,0762	4,10% [-0,20%; 8,40%] p=0,0620
Lungenembolie (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7183					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Exon 21 L858R Substitution	14/168 (8,3%)	5/171 (2,9%)	3,02 [1,06; 8,58] p=0,0306	2,85 [1,05; 7,74] p=0,0398	5,40% [0,50%; 10,30%] p=0,0299
Exon 19 Deletion	13/253 (5,1%)	6/257 (2,3%)	2,27 [0,85; 6,06] p=0,0949	2,20 [0,85; 5,70] p=0,1042	2,80% [-0,50%; 6,10%] p=0,0946

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-264: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Tiefe Venenthrombose (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Tiefe Venenthrombose (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/421 (2,9%)	2/428 (0,5%)	6,24 [1,39; 28,00] p=0,0067	6,08 [1,36; 27,15] p=0,0181	2,40% [0,70%; 4,10%] p=0,0067
Tiefe Venenthrombose (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1849					
< 75	11/372 (3,0%)	1/376 (0,3%)	11,43 [1,47; 88,96] p=0,0034	11,12 [1,44; 85,69] p=0,0208	2,70% [0,90%; 4,50%] p=0,0034
≥ 75	1/49 (2,0%)	1/52 (1,9%)	1,06 [0,07; 17,47] p=0,9663	1,06 [0,07; 16,50] p=0,9661	0,10% [-5,30%; 5,60%] p=0,9662
Tiefe Venenthrombose (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3767					
< 80	10/369 (2,7%)	1/367 (0,3%)	10,20 [1,30; 80,05] p=0,0065	9,95 [1,28; 77,30] p=0,0281	2,40% [0,70%; 4,20%] p=0,0061
≥ 80	2/52 (3,8%)	1/61 (1,6%)	2,40 [0,21; 27,25] p=0,4690	2,35 [0,22; 25,14] p=0,4810	2,20% [-3,90%; 8,30%] p=0,4798
Tiefe Venenthrombose (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5554					
1	11/283 (3,9%)	2/279 (0,7%)	5,60 [1,23; 25,50] p=0,0125	5,42 [1,21; 24,24] p=0,0269	3,20% [0,70%; 5,60%] p=0,0115
0	1/138 (0,7%)	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3155
Tiefe Venenthrombose (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4941					
Ja	9/172 (5,2%)	1/173 (0,6%)	9,50 [1,19; 75,80] p=0,0101	9,05 [1,16; 70,68] p=0,0356	4,70% [1,10%; 8,20%] p=0,0094

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	3/249 (1,2%)	1/255 (0,4%)	3,10 [0,32; 29,98] p=0,3044	3,07 [0,32; 29,34] p=0,3296	0,80% [-0,70%; 2,40%] p=0,3064

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-265: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	69/421 (16,4%)	3/428 (0,7%)	28,33 [8,77; 91,49] p<0,0001	23,52 [7,43; 74,50] p<0,0001	15,70% [12,10%; 19,30%] p<0,0001
Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,3846					
< 75	61/372 (16,4%)	3/376 (0,8%)	24,39 [7,58; 78,48] p<0,0001	20,55 [6,51; 64,92] p<0,0001	15,60% [11,70%; 19,50%] p<0,0001
≥ 75	8/49 (16,3%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,30% [6,00%; 26,70%] p=0,0020
Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3931					
< 80	61/369 (16,5%)	2/367 (0,5%)	36,14 [8,77; 149,02] p<0,0001	30,33 [7,47; 123,14] p<0,0001	16,00% [12,10%; 19,90%] p<0,0001
≥ 80	8/52 (15,4%)	1/61 (1,6%)	10,91 [1,32; 90,43] p=0,0074	9,38 [1,21; 72,58] p=0,0319	13,70% [3,40%; 24,10%] p=0,0090
Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,8920					
Nein	49/292 (16,8%)	2/294 (0,7%)	29,44 [7,09; 122,30] p<0,0001	24,67 [6,05; 100,49] p<0,0001	16,10% [11,70%; 20,50%] p<0,0001
Ja	20/129 (15,5%)	1/134 (0,7%)	24,40 [3,22; 184,75] p<0,0001	20,78 [2,83; 152,55] p=0,0029	14,80% [8,30%; 21,20%] p<0,0001
Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9729					
1	48/283 (17,0%)	2/279 (0,7%)	28,29 [6,80; 117,64] p<0,0001	23,66 [5,81; 96,41] p<0,0001	16,20% [11,80%; 20,70%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	21/138 (15,2%)	1/149 (0,7%)	26,56 [3,52; 200,39] p<0,0001	22,67 [3,09; 166,32] p=0,0021	14,50% [8,40%; 20,70%] p<0,0001
Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,9574					
Exon 19 Deletion	45/253 (17,8%)	2/257 (0,8%)	27,58 [6,61; 115,05] p<0,0001	22,86 [5,60; 93,21] p<0,0001	17,00% [12,20%; 21,80%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	24/168 (14,3%)	1/171 (0,6%)	28,33 [3,79; 212,02] p<0,0001	24,43 [3,34; 178,53] p=0,0016	13,70% [8,30%; 19,10%] p<0,0001
Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8395					
< 65	42/233 (18,0%)	2/237 (0,8%)	25,84 [6,17; 108,11] p<0,0001	21,36 [5,23; 87,22] p<0,0001	17,20% [12,10%; 22,30%] p<0,0001
≥ 65	27/188 (14,4%)	1/191 (0,5%)	31,86 [4,28; 237,08] p<0,0001	27,43 [3,77; 199,82] p=0,0011	13,80% [8,70%; 19,00%] p<0,0001
Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7377					
Weiblich	43/268 (16,0%)	2/250 (0,8%)	23,70 [5,68; 98,95] p<0,0001	20,06 [4,91; 81,92] p<0,0001	15,20% [10,70%; 19,80%] p<0,0001
Männlich	26/153 (17,0%)	1/178 (0,6%)	36,24 [4,85; 270,51] p<0,0001	30,25 [4,15; 220,31] p=0,0008	16,40% [10,40%; 22,50%] p<0,0001
Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,5416					
Nein	35/249 (14,1%)	1/255 (0,4%)	41,54 [5,64; 305,75] p<0,0001	35,84 [4,95; 259,63] p=0,0004	13,70% [9,30%; 18,00%] p<0,0001
Ja	34/172 (19,8%)	2/173 (1,2%)	21,07 [4,97; 89,23] p<0,0001	17,10 [4,17; 70,06] p<0,0001	18,60% [12,50%; 24,80%] p<0,0001
Ausschlag (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8460					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asiatisch	42/248 (16,9%)	2/250 (0,8%)	25,28 [6,05; 105,70] p<0,0001	21,17 [5,18; 86,50] p<0,0001	16,10% [11,30%; 20,90%] p<0,0001
Nicht asiatisch	26/171 (15,2%)	1/177 (0,6%)	31,56 [4,23; 235,38] p<0,0001	26,91 [3,69; 196,13] p=0,0012	14,60% [9,10%; 20,10%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-266: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	48/421 (11,4%)	2/428 (0,5%)	26,76 [6,56; 109,16] p<0,0001	24,20 [5,98; 97,96] p<0,0001	11,00% [7,90%; 14,10%] p<0,0001
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,4221					
< 75	41/372 (11,0%)	2/376 (0,5%)	23,16 [5,56; 96,50] p<0,0001	20,72 [5,05; 85,04] p<0,0001	10,50% [7,20%; 13,80%] p<0,0001
≥ 75	7/49 (14,3%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [4,50%; 24,10%] p=0,0043
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3976					
< 80	41/369 (11,1%)	2/367 (0,5%)	22,81 [5,47; 95,05] p<0,0001	20,39 [4,97; 83,67] p<0,0001	10,60% [7,30%; 13,90%] p<0,0001
≥ 80	7/52 (13,5%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,50% [4,20%; 22,70%] p=0,0045
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2207					
Nein	33/292 (11,3%)	2/294 (0,7%)	18,60 [4,42; 78,28] p<0,0001	16,61 [4,02; 68,60] p=0,0001	10,60% [6,90%; 14,40%] p<0,0001
Ja	15/129 (11,6%)	0/134 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,60% [6,10%; 17,20%] p<0,0001
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0453					
1	32/283 (11,3%)	0/279 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,30% [7,60%; 15,00%] p<0,0001

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	16/138 (11,6%)	2/149 (1,3%)	9,64 [2,17; 42,75] p=0,0004	8,64 [2,02; 36,88] p=0,0036	10,30% [4,60%; 15,90%] p=0,0004
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,6358					
Exon 19 Deletion	32/253 (12,6%)	1/257 (0,4%)	37,07 [5,02; 273,48] p<0,0001	32,51 [4,48; 236,08] p=0,0006	12,30% [8,10%; 16,40%] p<0,0001
Exon 21 L858R Substitution	16/168 (9,5%)	1/171 (0,6%)	17,89 [2,35; 136,54] p=0,0002	16,29 [2,18; 121,43] p=0,0065	8,90% [4,40%; 13,50%] p=0,0001
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,1614					
< 65	29/233 (12,4%)	2/237 (0,8%)	16,70 [3,94; 70,86] p<0,0001	14,75 [3,56; 61,11] p=0,0002	11,60% [7,20%; 16,00%] p<0,0001
≥ 65	19/188 (10,1%)	0/191 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,10% [5,80%; 14,40%] p<0,0001
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6967					
Weiblich	33/268 (12,3%)	1/250 (0,4%)	34,97 [4,74; 257,70] p<0,0001	30,78 [4,24; 223,40] p=0,0007	11,90% [7,90%; 15,90%] p<0,0001
Männlich	15/153 (9,8%)	1/178 (0,6%)	19,24 [2,51; 147,44] p<0,0001	17,45 [2,33; 130,59] p=0,0054	9,20% [4,40%; 14,10%] p=0,0002
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2495					
Nein	34/249 (13,7%)	2/255 (0,8%)	20,00 [4,75; 84,23] p<0,0001	17,41 [4,23; 71,69] p<0,0001	12,90% [8,50%; 17,30%] p<0,0001
Ja	14/172 (8,1%)	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,10% [4,10%; 12,20%] p<0,0001
Paronychie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0792					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nicht asiatisch	26/171 (15,2%)	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,20% [9,80%; 20,60%] p<0,0001
Asiatisch	22/248 (8,9%)	2/250 (0,8%)	12,07 [2,81; 51,91] p<0,0001	11,09 [2,64; 46,65] p=0,0010	8,10% [4,40%; 11,80%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-267: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	36/421 (8,6%)	12/428 (2,8%)	3,27 [1,68; 6,39] p=0,0003	3,09 [1,62; 5,88] p=0,0006	5,80% [2,70%; 8,90%] p=0,0003
Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,7470					
< 75	32/372 (8,6%)	11/376 (2,9%)	3,12 [1,55; 6,29] p=0,0009	2,94 [1,50; 5,75] p=0,0016	5,70% [2,40%; 9,00%] p=0,0008
≥ 75	4/49 (8,2%)	1/52 (1,9%)	4,53 [0,49; 42,06] p=0,1505	4,25 [0,49; 36,67] p=0,1888	6,20% [-2,30%; 14,80%] p=0,1515
Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8424					
< 80	29/369 (7,9%)	9/367 (2,5%)	3,39 [1,58; 7,27] p=0,0009	3,21 [1,54; 6,67] p=0,0019	5,40% [2,20%; 8,60%] p=0,0008
≥ 80	7/52 (13,5%)	3/61 (4,9%)	3,01 [0,74; 12,29] p=0,1126	2,74 [0,74; 10,05] p=0,1293	8,50% [-2,20%; 19,30%] p=0,1192
Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,2063					
Nein	20/292 (6,8%)	9/294 (3,1%)	2,33 [1,04; 5,20] p=0,0347	2,24 [1,04; 4,83] p=0,0403	3,80% [0,30%; 7,30%] p=0,0340
Ja	16/129 (12,4%)	3/134 (2,2%)	6,18 [1,76; 21,77] p=0,0015	5,54 [1,65; 18,56] p=0,0055	10,20% [3,90%; 16,40%] p=0,0013
Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1466					
1	27/283 (9,5%)	6/279 (2,2%)	4,80 [1,95; 11,81] p=0,0002	4,44 [1,86; 10,58] p=0,0008	7,40% [3,60%; 11,20%] p=0,0002

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	9/138 (6,5%)	6/149 (4,0%)	1,66 [0,58; 4,80] p=0,3435	1,62 [0,59; 4,43] p=0,3479	2,50% [-2,70%; 7,70%] p=0,3461
Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7352					
Exon 19 Deletion	19/253 (7,5%)	7/257 (2,7%)	2,90 [1,20; 7,02] p=0,0141	2,76 [1,18; 6,45] p=0,0192	4,80% [1,00%; 8,60%] p=0,0138
Exon 21 L858R Substitution	17/168 (10,1%)	5/171 (2,9%)	3,74 [1,35; 10,38] p=0,0073	3,46 [1,31; 9,17] p=0,0125	7,20% [2,00%; 12,40%] p=0,0068
Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,3168					
≥ 65	21/188 (11,2%)	5/191 (2,6%)	4,68 [1,73; 12,68] p=0,0010	4,27 [1,64; 11,08] p=0,0029	8,60% [3,50%; 13,60%] p=0,0009
< 65	15/233 (6,4%)	7/237 (3,0%)	2,26 [0,91; 5,65] p=0,0741	2,18 [0,91; 5,25] p=0,0822	3,50% [-0,30%; 7,30%] p=0,0737
Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7357					
Weiblich	19/268 (7,1%)	5/250 (2,0%)	3,74 [1,37; 10,17] p=0,0059	3,54 [1,34; 9,35] p=0,0106	5,10% [1,60%; 8,60%] p=0,0047
Männlich	17/153 (11,1%)	7/178 (3,9%)	3,05 [1,23; 7,58] p=0,0122	2,83 [1,20; 6,63] p=0,0170	7,20% [1,40%; 12,90%] p=0,0142
Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,4116					
Nein	19/249 (7,6%)	8/255 (3,1%)	2,55 [1,09; 5,94] p=0,0252	2,43 [1,08; 5,45] p=0,0310	4,50% [0,60%; 8,40%] p=0,0251
Ja	17/172 (9,9%)	4/173 (2,3%)	4,63 [1,53; 14,07] p=0,0033	4,28 [1,47; 12,44] p=0,0077	7,60% [2,60%; 12,60%] p=0,0029
Lungenembolie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4738					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nicht asiatisch	19/171 (11,1%)	8/177 (4,5%)	2,64 [1,12; 6,21] p=0,0218	2,46 [1,11; 5,46] p=0,0273	6,60% [1,00%; 12,20%] p=0,0215
Asiatisch	16/248 (6,5%)	4/250 (1,6%)	4,24 [1,40; 12,87] p=0,0059	4,03 [1,37; 11,89] p=0,0115	4,90% [1,40%; 8,30%] p=0,0056

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-268: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	8/421 (1,9%)	19/428 (4,4%)	0,41 [0,18; 0,96] p=0,0358	0,43 [0,19; 0,97] p=0,0420	-2,50% [-4,90%; -0,20%] p=0,0344
Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1400					
< 75	8/372 (2,2%)	16/376 (4,3%)	0,49 [0,21; 1,17] p=0,1026	0,51 [0,22; 1,17] p=0,1098	-2,10% [-4,60%; 0,40%] p=0,1012
≥ 75	0/49 (0,0%)	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,80% [-12,10%; 0,60%] p=0,0744
Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2438					
< 80	7/369 (1,9%)	12/367 (3,3%)	0,57 [0,22; 1,47] p=0,2406	0,58 [0,23; 1,46] p=0,2466	-1,40% [-3,70%; 0,90%] p=0,2402
≥ 80	1/52 (1,9%)	7/61 (11,5%)	0,15 [0,02; 1,27] p=0,0495	0,17 [0,02; 1,32] p=0,0896	-9,60% [-18,40%; -0,70%] p=0,0339
Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4283					
Nein	7/292 (2,4%)	14/294 (4,8%)	0,49 [0,20; 1,24] p=0,1239	0,50 [0,21; 1,23] p=0,1319	-2,40% [-5,40%; 0,60%] p=0,1225
Ja	1/129 (0,8%)	5/134 (3,7%)	0,20 [0,02; 1,75] p=0,1091	0,21 [0,03; 1,75] p=0,1488	-3,00% [-6,50%; 0,60%] p=0,1025
Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,2147					
1	7/283 (2,5%)	12/279 (4,3%)	0,56 [0,22; 1,46] p=0,2311	0,57 [0,23; 1,44] p=0,2372	-1,80% [-4,80%; 1,20%] p=0,2310

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	1/138 (0,7%)	7/149 (4,7%)	0,15 [0,02; 1,22] p=0,0414	0,15 [0,02; 1,24] p=0,0785	-4,00% [-7,70%; -0,30%] p=0,0343
Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,2194					
Exon 21 L858R Substitution	5/168 (3,0%)	7/171 (4,1%)	0,72 [0,22; 2,31] p=0,5783	0,73 [0,23; 2,25] p=0,5796	-1,10% [-5,00%; 2,80%] p=0,5771
Exon 19 Deletion	3/253 (1,2%)	12/257 (4,7%)	0,24 [0,07; 0,88] p=0,0200	0,25 [0,07; 0,89] p=0,0321	-3,50% [-6,40%; -0,60%] p=0,0187
Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,8995					
< 65	4/233 (1,7%)	9/237 (3,8%)	0,44 [0,13; 1,46] p=0,1695	0,45 [0,14; 1,45] p=0,1812	-2,10% [-5,00%; 0,90%] p=0,1669
≥ 65	4/188 (2,1%)	10/191 (5,2%)	0,39 [0,12; 1,28] p=0,1092	0,41 [0,13; 1,27] p=0,1222	-3,10% [-6,90%; 0,70%] p=0,1064
Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3854					
Weiblich	7/268 (2,6%)	13/250 (5,2%)	0,49 [0,19; 1,25] p=0,1269	0,50 [0,20; 1,24] p=0,1348	-2,60% [-5,90%; 0,80%] p=0,1299
Männlich	1/153 (0,7%)	6/178 (3,4%)	0,19 [0,02; 1,58] p=0,0872	0,19 [0,02; 1,59] p=0,1268	-2,70% [-5,70%; 0,20%] p=0,0703
Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,6210					
Nein	5/249 (2,0%)	10/255 (3,9%)	0,50 [0,17; 1,49] p=0,2067	0,51 [0,18; 1,48] p=0,2155	-1,90% [-4,90%; 1,00%] p=0,2038
Ja	3/172 (1,7%)	9/173 (5,2%)	0,32 [0,09; 1,22] p=0,0801	0,34 [0,09; 1,22] p=0,0967	-3,50% [-7,30%; 0,40%] p=0,0779
Dyspnoe (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3984					

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nicht asiatisch	5/171 (2,9%)	15/177 (8,5%)	0,33 [0,12; 0,92] p=0,0264	0,34 [0,13; 0,93] p=0,0352	-5,60% [-10,40%; -0,70%] p=0,0239
Asiatisch	3/248 (1,2%)	4/250 (1,6%)	0,75 [0,17; 3,40] p=0,7117	0,76 [0,17; 3,34] p=0,7124	-0,40% [-2,50%; 1,70%] p=0,7112

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-269: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	26/421 (6,2%)	9/428 (2,1%)	3,15 [1,45; 6,84] p=0,0025	2,97 [1,41; 6,23] p=0,0041	4,10% [1,50%; 6,80%] p=0,0024
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0421					
< 75	20/372 (5,4%)	9/376 (2,4%)	2,32 [1,04; 5,16] p=0,0347	2,25 [1,04; 4,87] p=0,0403	3,00% [0,20%; 5,70%] p=0,0344
≥ 75	6/49 (12,2%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20% [3,10%; 21,40%] p=0,0089
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8539					
< 80	24/369 (6,5%)	8/367 (2,2%)	3,12 [1,38; 7,04] p=0,0040	2,98 [1,36; 6,55] p=0,0065	4,30% [1,40%; 7,30%] p=0,0038
≥ 80	2/52 (3,8%)	1/61 (1,6%)	2,40 [0,21; 27,25] p=0,4690	2,35 [0,22; 25,14] p=0,4810	2,20% [-3,90%; 8,30%] p=0,4798
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,7440					
Nein	19/292 (6,5%)	6/294 (2,0%)	3,34 [1,31; 8,49] p=0,0075	3,19 [1,29; 7,87] p=0,0119	4,50% [1,20%; 7,70%] p=0,0072
Ja	7/129 (5,4%)	3/134 (2,2%)	2,50 [0,63; 9,91] p=0,1775	2,42 [0,64; 9,17] p=0,1922	3,20% [-1,50%; 7,80%] p=0,1784
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8423					
1	16/283 (5,7%)	5/279 (1,8%)	3,28 [1,19; 9,09] p=0,0159	3,15 [1,17; 8,49] p=0,0230	3,90% [0,80%; 7,00%] p=0,0149

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	10/138 (7,2%)	4/149 (2,7%)	2,83 [0,87; 9,25] p=0,0736	2,70 [0,87; 8,41] p=0,0867	4,60% [-0,50%; 9,60%] p=0,0763
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,5618					
Exon 19 Deletion	21/253 (8,3%)	8/257 (3,1%)	2,82 [1,22; 6,49] p=0,0115	2,67 [1,20; 5,91] p=0,0157	5,20% [1,20%; 9,20%] p=0,0112
Exon 21 L858R Substitution	5/168 (3,0%)	1/171 (0,6%)	5,21 [0,60; 45,12] p=0,0955	5,09 [0,60; 43,10] p=0,1355	2,40% [-0,40%; 5,20%] p=0,0956
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion: p=0,2853					
≥ 65	14/188 (7,4%)	3/191 (1,6%)	5,04 [1,43; 17,84] p=0,0058	4,74 [1,39; 16,23] p=0,0132	5,90% [1,70%; 10,00%] p=0,0055
< 65	12/233 (5,2%)	6/237 (2,5%)	2,09 [0,77; 5,67] p=0,1396	2,03 [0,78; 5,33] p=0,1484	2,60% [-0,90%; 6,10%] p=0,1393
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8076					
Weiblich	17/268 (6,3%)	5/250 (2,0%)	3,32 [1,21; 9,13] p=0,0144	3,17 [1,19; 8,47] p=0,0212	4,30% [0,90%; 7,70%] p=0,0122
Männlich	9/153 (5,9%)	4/178 (2,2%)	2,72 [0,82; 9,01] p=0,0901	2,62 [0,82; 8,33] p=0,1033	3,60% [-0,70%; 8,00%] p=0,0989
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion: p=0,2236					
Nein	18/249 (7,2%)	8/255 (3,1%)	2,41 [1,03; 5,64] p=0,0381	2,30 [1,02; 5,20] p=0,0445	4,10% [0,20%; 8,00%] p=0,0379
Ja	8/172 (4,7%)	1/173 (0,6%)	8,39 [1,04; 67,82] p=0,0178	8,05 [1,02; 63,65] p=0,0481	4,10% [0,70%; 7,40%] p=0,0170

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Alaninaminotransferase erhöht (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6723					
Nicht asiatisch	13/171 (7,6%)	4/177 (2,3%)	3,56 [1,14; 11,14] p=0,0210	3,36 [1,12; 10,11] p=0,0308	5,30% [0,80%; 9,90%] p=0,0210
Asiatisch	12/248 (4,8%)	5/250 (2,0%)	2,49 [0,86; 7,18] p=0,0814	2,42 [0,86; 6,77] p=0,0922	2,80% [-0,30%; 6,00%] p=0,0807

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-270: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/421 (3,3%)	3/428 (0,7%)	4,81 [1,37; 16,87] p=0,0067	4,65 [1,36; 15,84] p=0,0141	2,60% [0,70%; 4,50%] p=0,0068
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,0542					
< 75	14/372 (3,8%)	2/376 (0,5%)	7,31 [1,65; 32,40] p=0,0023	7,08 [1,62; 30,91] p=0,0093	3,20% [1,20%; 5,30%] p=0,0022
≥ 75	0/49 (0,0%)	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-5,70%; 1,80%] p=0,3126
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4959					
< 80	13/369 (3,5%)	3/367 (0,8%)	4,43 [1,25; 15,68] p=0,0119	4,31 [1,24; 15,00] p=0,0217	2,70% [0,60%; 4,80%] p=0,0113
≥ 80	1/52 (1,9%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,70%] p=0,3126
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion: p=0,4740					
Nein	12/292 (4,1%)	2/294 (0,7%)	6,26 [1,39; 28,21] p=0,0066	6,04 [1,36; 26,76] p=0,0178	3,40% [1,00%; 5,90%] p=0,0064
Ja	2/129 (1,6%)	1/134 (0,7%)	2,09 [0,19; 23,38] p=0,5401	2,08 [0,19; 22,63] p=0,5485	0,80% [-1,80%; 3,40%] p=0,5417
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5097					
1	13/283 (4,6%)	3/279 (1,1%)	4,43 [1,25; 15,72] p=0,0122	4,27 [1,23; 14,83] p=0,0222	3,50% [0,80%; 6,20%] p=0,0113

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
0	1/138 (0,7%)	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3155
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Art der Mutation, Interaktion: p=0,7600					
Exon 21 L858R Substitution	8/168 (4,8%)	2/171 (1,2%)	4,22 [0,88; 20,20] p=0,0510	4,07 [0,88; 18,89] p=0,0730	3,60% [0,00%; 7,20%] p=0,0505
Exon 19 Deletion	6/253 (2,4%)	1/257 (0,4%)	6,22 [0,74; 52,03] p=0,0546	6,09 [0,74; 50,27] p=0,0931	2,00% [0,00%; 4,00%] p=0,0548
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8064					
Weiblich	9/268 (3,4%)	2/250 (0,8%)	4,31 [0,92; 20,14] p=0,0438	4,20 [0,92; 19,24] p=0,0648	2,60% [0,10%; 5,00%] p=0,0385
Männlich	5/153 (3,3%)	1/178 (0,6%)	5,98 [0,69; 51,75] p=0,0662	5,82 [0,69; 49,25] p=0,1062	2,70% [-0,30%; 5,70%] p=0,0794
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4721					
Asiatisch	12/248 (4,8%)	2/250 (0,8%)	6,30 [1,40; 28,47] p=0,0065	6,05 [1,37; 26,75] p=0,0176	4,00% [1,10%; 6,90%] p=0,0062
Nicht asiatisch	2/171 (1,2%)	1/177 (0,6%)	2,08 [0,19; 23,18] p=0,5425	2,07 [0,19; 22,62] p=0,5509	0,60% [-1,30%; 2,60%] p=0,5441

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.

Quelle: (83)

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

Anhang 4-G Tabelle 4-271: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Tiefe Venenthrombose (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, EMA-Datenschnitt

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Tiefe Venenthrombose (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/421 (2,9%)	2/428 (0,5%)	6,24 [1,39; 28,12] p=0,0066	6,09 [1,37; 27,09] p=0,0177	2,40% [0,70%; 4,10%] p=0,0066
Tiefe Venenthrombose (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion: p=0,1849					
< 75	11/372 (3,0%)	1/376 (0,3%)	11,43 [1,47; 88,96] p=0,0034	11,12 [1,44; 85,69] p=0,0208	2,70% [0,90%; 4,50%] p=0,0034
≥ 75	1/49 (2,0%)	1/52 (1,9%)	1,06 [0,07; 17,47] p=0,9663	1,06 [0,07; 16,50] p=0,9661	0,10% [-5,30%; 5,60%] p=0,9662
Tiefe Venenthrombose (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3802					
< 80	10/369 (2,7%)	2/367 (0,5%)	5,08 [1,11; 23,36] p=0,0205	4,97 [1,10; 22,54] p=0,0375	2,20% [0,30%; 4,00%] p=0,0197
≥ 80	2/52 (3,8%)	0/61 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 9,10%] p=0,1492
Tiefe Venenthrombose (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,2085					
1	8/283 (2,8%)	2/279 (0,7%)	4,03 [0,85; 19,14] p=0,0587	3,94 [0,84; 18,41] p=0,0809	2,10% [-0,10%; 4,30%] p=0,0567
0	4/138 (2,9%)	0/149 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [0,10%; 5,70%] p=0,0424

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

	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus. Quelle: (83)					

Anhang 4-H: Auswertungsmethodik der Patientenberichteten Endpunkte

Anhang 4-H stellt für die Prüfung der Notwendigkeit einer angepassten Analyse die Anteile der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt dar. Um eine potenzielle Verzerrung zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab in Bezug auf die Patienten mit nur einer Verschlechterung auszuschließen, werden in Tabelle Anhang 4-H Tabelle 4-272 zusätzlich die signifikanten Ergebnisse der Analyse dargestellt, bei denen Patienten mit nur einer Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt als Responder in die Analyse eingehen.

Anhang 4-H Tabelle 4-272: Anteile der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt, Studie MARIPOSA EMA-Datenschnitt

Endpunkt	MCID/ Schwellenwert	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib
Morbidität			
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen			
Appetitlosigkeit	10 Punkte	44%	46%
Diarrhoe	10 Punkte	53%	47%
Dyspnoe	10 Punkte	43%	46%
Fatigue	10 Punkte	32%	35%
Insomnie	10 Punkte	48%	41%
Obstipation	10 Punkte	46%	51%
Schmerz	10 Punkte	39%	47%
Übelkeit und Erbrechen	10 Punkte	56%	56%
NSCLC-SAQ			
Total Score	3 Punkte	53%	46%
Husten	0,6 Punkte	52%	48%
Schmerz	0,6 Punkte	47%	49%
Dyspnoe	0,6 Punkte	43%	37%
Fatigue	0,6 Punkte	42%	42%
Appetitlosigkeit	0,6 Punkte	41%	35%
EQ-5D 5L			
EQ-5D VAS	15 Punkte	49%	48%
PGIS			
PGIS	1 Punkt	49%	42%

Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen			
Allgemeiner Gesundheitszustand	10 Punkte	42%	44%
Emotionale Funktion	10 Punkte	53%	49%
Kognitive Funktion	10 Punkte	38%	43%
Physische Funktion	10 Punkte	35%	46%
Rollenfunktion	10 Punkte	29%	41%
Soziale Funktion	10 Punkte	43%	43%
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom. Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity			

In allen Skalen der patientenberichteten Endpunkte liegt der Anteil der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt >10%. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird daher die Analyse zur dauerhaften Verschlechterung herangezogen, die definiert ist als Verschlechterung, bei der der Schwellenwert in mindestens zwei Erhebungen und bei allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten wird. Die Darstellung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung unter der Bezeichnung bestätigte Verschlechterung, da die Nachbeobachtungszeit verkürzt ist. Die signifikanten Ergebnisse unter Einbezug der Patienten mit einer dann einmaligen Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt in Anhang 4-H Tabelle 4-273 zeigen, dass durch den Ausschluss dieser Patienten keine Verzerrung zugunsten von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab vorliegt und dieses Vorgehen im Gegensatz sogar eine konservative Auswertung der Ergebnisse darstellt.

Anhang 4-H Tabelle 4-273: Signifikante Ergebnisse der bestätigten Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte unter Einbezug der Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt

Studie	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Bestätigte Verschlechterung - Patienten mit einer (dann einmaligen) Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt eingeschlossen					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10					
Appetitlosigkeit					
MARIPOSA	90/429 (21,0%)	129/429 (30,1%)	0,615 [0,450; 0,840]; p=0,0022	0,70 [0,55; 0,88]; p=0,0024	-9,1% [-14,9%; -3,3%]; p=0,0020
Diarrhoe					
MARIPOSA	49/429 (11,4%)	102/429 (23,8%)	0,41 [0,28; 0,59]; p=<.0001	0,48 [0,35; 0,65]; p=<.0001	-12,4% [-17,4%; -7,4%]; p=<.0001

Studie	Lazertinib + Amivantamab	Osimertinib	Lazertinib + Amivantamab vs. Osimertinib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Übelkeit und Erbrechen					
MARIPOSA	66/429 (15,4%)	91/429 (21,2%)	0,68 [0,48; 0,96]; p=0,0280	0,73 [0,55; 0,97]; p=0,0289	-5,8% [-11,0%; -0,6%]; p=0,0273
EQ-5D VAS – Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15					
MARIPOSA	76/429 (17,7%)	101/429 (23,5%)	0,70 [0,50; 0,97]; p=0,0336	0,75 [0,58; 0,98]; p=0,0343	-5,8% [-11,2%; -0,5%]; p=0,0329
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10					
Allgemeiner Gesundheitszustand					
MARIPOSA	111/429 (25,9%)	143/429 (33,3%)	0,70 [0,52; 0,94]; p=0,0170	0,78 [0,631; 0,957]; p=0,0175	-7,4% [-13,5%; -1,4%]; p=0,0166
Emotionale Funktion					
MARIPOSA	77/429 (17,9%)	101/429 (23,5%)	0,71 [0,51; 0,99]; p=0,0432	0,76 [0,59; 0,99]; p=0,0436	-5,6% [-10,9%; -0,2%]; p=0,0420
Rollenfunktion					
MARIPOSA	168/429 (39,2%)	125/429 (29,1%)	1,57 [1,18; 2,10]; p=0,0019	1,35 [1,11; 1,62]; p=0,0020	10,0% [3,8%; 16,3%]; p=0,0017
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Odds Ratio (inkl. 95% KI und p Wert), Relatives Risiko (inkl. 95% KI) und Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Die Stratifikationsfaktoren sind Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (83)					