Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Amivantamab (Rybrevant®)

Johnson & Johnson

Modul 4C

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), Erstlinienbehandlung

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.01.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 15
Abkürzungsverzeichnis ... 31
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 34
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 35
4.2 Methodik ... 52
4.2.1 Fragestellung ... 52
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 55
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 58
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 58
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 59
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 60
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 62
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 63
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 64
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 66
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 66
4.2.5.3 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 68
4.2.5.3.1 Patientencharakteristika ... 68
4.2.5.3.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 70
4.2.5.3.3 Analysepopulationen ... 85
4.2.5.3.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik ... 86
4.2.5.4 Meta-Analysen ... 88
4.2.5.5 Sensitivitätsanalysen ... 90
4.2.5.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 92
4.2.5.7 Indirekte Vergleiche ... 94
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 96
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 97
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 98
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 101
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 103
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 105

4.3.1.2.1.1 Studiendesign ... 116
4.3.1.2.1.2 Studienpopulation ... 116
4.3.1.2.1.3 Vergleichstherapien ... 118
4.3.1.2.1.4 Dauer der Studie ... 118
4.3.1.2.1.5 Analysezeitraum ... 120
4.3.1.2.1.6 Folgetherapien ... 121
4.3.1.2.1.7 Endpunkte ... 122
4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika ... 123
4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ... 124
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 126
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 127
4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben ... 130
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression ... 135
4.3.1.3.1.3 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ... 145
4.3.1.3.1.4 Morbidität – PROMIS-PF-8c ... 175
4.3.1.3.1.5 Morbidität – EQ-5D VAS ... 186
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen ... 197
4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit – UE ... 220
4.3.1.3.2 Ergänzend dargestellte Endpunkte – RCT ... 299
4.3.1.3.2.1 Morbidität – Tumoransprechen ... 299
4.3.1.3.2.2 Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie ... 303
4.3.1.3.2.3 Morbidität – Progressionsfreies Überleben ... 307
4.3.1.3.2.4 Morbidität – Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie ... 310
4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT ... 314
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 ... 351
4.3.1.3.3.4 Subgruppenanalysen – Verträglichkeit ... 354
4.3.1.3.3.5 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen ... 387
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 388
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 389
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 389
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 389
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 389
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 390
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 390
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 392
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 392
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 392
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 393
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 393
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 394
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 394

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 395
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 395
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 396
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 396
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 396
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 397
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 397
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 398
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 398
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 399
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 399
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 400
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 413
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 414
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 414
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 414
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 414
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 415
4.6 Referenzliste ... 417
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 423
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 427
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 429
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 431
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 440
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 457
Anhang 4-G : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) für die ITT-Population ... 493
Anhang 4-H : Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten PRO für die ITT-Population ... 692
Anhang 4-I : Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT für die Safety-Population ... 705

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 PAPILLON ... 39
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 57
Tabelle 4-3: Analysepopulationen in der Studie PAPILLON ... 85
Tabelle 4-4: Mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer pro Studienarm ... 87
Tabelle 4-5: Präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie PAPILLON ... 93
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
Tabelle 4-14: Übersicht über die Datenschnitte und Daten-Updates der Studie PAPILLON ... 120
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126
Tabelle 4-17: Operationalisierung von *Gesamtüberleben* ... 130
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtüberleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 131
Tabelle 4-19: Ergebnisse für *Gesamtüberleben (OS)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt und OS-Update ... 132
Tabelle 4-20: Ergebnisse des extrapolierten Effekts für das *Gesamtüberleben (OS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt ... 134
Tabelle 4-21: Operationalisierung von *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ... 135

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zur symptomatischen Progression* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-23: Ergebnisse für *Zeit bis zur symptomatischen Progression* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 136
Tabelle 4-24: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* 145
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-26: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 147
Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm, 1. Datenschnitt 149
Tabelle 4-28: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 152
Tabelle 4-29: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 154
Tabelle 4-30: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 156
Tabelle 4-31: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 158
Tabelle 4-32: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 160
Tabelle 4-33: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 162
Tabelle 4-34: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 164
Tabelle 4-35: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 166
Tabelle 4-36: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 168
Tabelle 4-37: Operationalisierung von *PROMIS-PF-8c* 175
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PROMIS-PF-8c* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für *PROMIS-PF-8c* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 177
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für *PROMIS-PF-8c* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm, 1. Datenschnitt 179
Tabelle 4-41: Verlaufswerte für *PROMIS-PF-8c* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 182

Tabelle 4-42: Ergebnisse für *PROMIS-PF-8c – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 184
Tabelle 4-43: Operationalisierung von *EQ-5D VAS* 186
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EQ-5D VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 188
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm, 1. Datenschnitt 190
Tabelle 4-47: Verlaufswerte für *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 193
Tabelle 4-48: Ergebnisse für *EQ-5D VAS – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 195
Tabelle 4-49: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* 197
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 199
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm, 1. Datenschnitt 201
Tabelle 4-53: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 204
Tabelle 4-54: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 206
Tabelle 4-55: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 208
Tabelle 4-56: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 210
Tabelle 4-57: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 212
Tabelle 4-58: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 214

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 216

Tabelle 4-60: Operationalisierung von *unerwünschte Ereignisse* 220

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221

Tabelle 4-62: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 224

Tabelle 4-63: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 232

Tabelle 4-64: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 237

Tabelle 4-65: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 242

Tabelle 4-66: Detaildarstellung *Jegliche unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit ≥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, 1. Datenschnitt 248

Tabelle 4-67: Detaildarstellung *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit ≥ 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, 1. Datenschnitt 281

Tabelle 4-68: Detaildarstellung *schwerer unerwünschter Ereignisse ≥CTCAE Grad 3* mit einer Häufigkeit ≥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, 1. Datenschnitt 284

Tabelle 4-69: 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, 1. Datenschnitt 293

Tabelle 4-70: 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, 1. Datenschnitt 296

Tabelle 4-71: Operationalisierung von *Tumoransprechen* 299

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das *Tumoransprechen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299

Tabelle 4-73: Ergebnisse für *Allgemeine Ansprechrate (IRC)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 300

Tabelle 4-74: Ergebnisse für *Dauer des Ansprechens* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 301

Tabelle 4-75: Operationalisierung von *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* 303

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 303

Tabelle 4-77: Ergebnisse für *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 304

Tabelle 4-78: Operationalisierung von *progressionsfreies Überleben* 307

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *progressionsfreies Überleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 307

Tabelle 4-80: Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 308

Tabelle 4-81: Operationalisierung von *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* 310

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 310

Tabelle 4-83: Ergebnisse für p*rogressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 311

Tabelle 4-84: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 316

Tabelle 4-85: 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 319

Tabelle 4-86: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Verträglichkeit für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 322

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 328

Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 331

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *PROMIS-PF-8c* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 348

Tabelle 4-90: 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, 1. Datenschnitt 351

Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 354

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 357

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse auf SOC Ebene* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 360

Tabelle 4-94: 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, 1. Datenschnitt..... 374

Tabelle 4-95: 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, 1. Datenschnitt 377

Tabelle 4-96: 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, 1. Datenschnitt..... 384

Tabelle 4-97: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen..... 388

Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 390

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 390

Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 391

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 391

Tabelle 4-102: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 391

Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 393

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 394

Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 394

Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 395

Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 397

Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 397

Tabelle 4-109: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie PAPILLON 401

Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 413
Anhang 4-A1 Tabelle 4-111: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library 424
Anhang 4-A1 Tabelle 4-112: Dokumentation der Recherche in Medline 425
Anhang 4-A1 Tabelle 4-113: Dokumentation der Recherche in Embase 426
Anhang 4-B1 Tabelle 4-114: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov 427
Anhang 4-B1 Tabelle 4-115: Dokumentation der Recherche in EU-CTR 428
Anhang 4-B1 Tabelle 4-116: Dokumentation der Recherche in CTIS 428
Anhang 4-D1 Tabelle 4-117: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel 431
Anhang 4-D1 Tabelle 4-118: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 431
Anhang 4-E Tabelle 4-119: Studiendesign und -methodik für Studie PAPILLON 440
Anhang 4-F Tabelle 4-120: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PAPILLON 458
Anhang 4-F Tabelle 4-121: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> 483
Anhang 4-G Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Gesamtüberleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 494
Anhang 4-G Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Zeit bis zur symptomatischen Progression* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 498
Anhang 4-G Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 502
Anhang 4-G Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 506
Anhang 4-G Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 510
Anhang 4-G Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 514
Anhang 4-G Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 518

Anhang 4-G Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 522

Anhang 4-G Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 526

Anhang 4-G Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 530

Anhang 4-G Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *PROMIS-PF-8c – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 6,9* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 534

Anhang 4-G Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 15* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 538

Anhang 4-G Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 542

Anhang 4-G Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 546

Anhang 4-G Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 550

Anhang 4-G Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 554

Anhang 4-G Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 558

Anhang 4-G Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 562

Anhang 4-G Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 566

Anhang 4-G Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 570

Anhang 4-G Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 574

Anhang 4-G Tabelle 4-143: 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, 1. Datenschnitt 578

Anhang 4-G Tabelle 4-144: 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, 1. Datenschnitt 582

Anhang 4-G Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 586

Anhang 4-G Tabelle 4-146: 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, 1. Datenschnitt 590

Anhang 4-G Tabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 593

Anhang 4-G Tabelle 4-148: 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, 1. Datenschnitt 598

Anhang 4-G Tabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 602

Anhang 4-G Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 605

Anhang 4-G Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 610

Anhang 4-G Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 614

Anhang 4-G Tabelle 4-153: 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, 1. Datenschnitt 618

Anhang 4-G Tabelle 4-154: 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, 1. Datenschnitt 622

Anhang 4-G Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 626

Anhang 4-G Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 630

Anhang 4-G Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 634

Anhang 4-G Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 638

Anhang 4-G Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Mundulzerationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 642

Anhang 4-G Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 646

Anhang 4-G Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 650

Anhang 4-G Tabelle 4-162: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 654

Anhang 4-G Tabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypophosphatämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse) (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 658

Anhang 4-G Tabelle 4-164: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 660

Anhang 4-G Tabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 664

Anhang 4-G Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 668

Anhang 4-G Tabelle 4-167: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 672

Anhang 4-G Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 675

Anhang 4-G Tabelle 4-4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypertonie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 680

Anhang 4-G Tabelle 4-170: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 681

Anhang 4-G Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 685

Anhang 4-G Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 689

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Abbildung 4-3: Schematischer Überblick der Studienphasen der Studie PAPILLON 120

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 133

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, 1. Datenschnitt 139

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, 1. Datenschnitt 140

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, 1. Datenschnitt 141

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, 1. Datenschnitt 142

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, 1. Datenschnitt 143

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, 1. Datenschnitt 144

Abbildung 4-11: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 153

Abbildung 4-12: Verlaufswerte für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 155

Abbildung 4-13: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 157

Abbildung 4-14: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 159

Abbildung 4-15: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 161

Abbildung 4-16: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 163

Abbildung 4-17: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 165

Abbildung 4-18: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 167

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 173

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 174

Abbildung 4-21: Verlaufswerte für *PROMIS-PF-8c* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 183

Abbildung 4-22: Verlaufswerte für *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 194

Abbildung 4-23: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 205

Abbildung 4-24: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 207

Abbildung 4-25: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 209

Abbildung 4-26: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 211

Abbildung 4-27: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 213

Abbildung 4-28: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 215

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion– Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 219

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 227

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 228

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 229

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 230

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 231

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse: Hautausschlag* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 234

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 235

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Hautausschlag* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 236

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 239

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 240

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Infusionsbedingte Reaktionen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 241

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 245

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 246

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Interstitielle Lungenerkrankung* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 247

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 260

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ausschlag* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 261

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Dermatitis akneiform* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 262

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hautulkus* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 263

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 264

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Stomatitis* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 265

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hämorrhoiden* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 266

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Mundulzeration* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 267

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 268

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 269

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypoalbuminämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 270

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypokaliämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 271

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypokalzämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 272

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypophosphatämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 273

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Neutropenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 274

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ödem peripher* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 275

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Fieber* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 276

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schleimhautentzündung* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 277

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 278

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 279

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypertonie* in der SOC *Gefäßerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 280

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* für die PT: *Neutropenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 288

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* für die PT: *Leukopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 289

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 290

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 291

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* für die PT: *Hypokaliämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 292

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 302

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 306

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 309

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 312

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS), Subgruppe Geschlecht,* Kategorie *Männlich* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 329

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS), Subgruppe Geschlecht,* Kategorie *Weiblich* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 330

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt E*ORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre),* Kategorie *< 75* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 336

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre),* Kategorie *≥ 75* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 337

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Geschlecht,* Kategorie *Männlich* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 338

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Geschlecht,* Kategorie *Weiblich* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 339

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher,* Kategorie *Nein* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 340

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher,* Kategorie *Ja* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 341

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie *< 65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 342

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie *≥ 65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 343

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie *< 65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 344

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie *≥ 65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 345

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher*, Kategorie *Nein* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 346

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher,* Kategorie *Ja* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 347

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PROMIS-PF-8c Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 6,9, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie *<65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 349

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PROMIS-PF-8c Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 6,9, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie *≥65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 350

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10, Subgruppe Abstammung,* Kategorie *Asiatisch* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 352

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10, Subgruppe Abstammung,* Kategorie *Nicht asiatisch* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 353

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe Geschlecht,* Kategorie *Männlich* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 355

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe Geschlecht,* Kategorie *Weiblich* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 356

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe Abstammung,* Kategorie *Asiatisch* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 358

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe Abstammung,* Kategorie *Nicht asiatisch* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 359

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre),* Kategorie *< 75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 364

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre),* Kategorie ≥ *75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 365

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Abstammung,* Kategorie *Asiatisch* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 366

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Abstammung,* Kategorie *Nicht asiatisch* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 367

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher,* Kategorie *Nein* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 368

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher,* Kategorie *Ja* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 369

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie <*65* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 370

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie ≥*65* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 371

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre),* Kategorie <*75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 372

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre),* Kategorie ≥*75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 373

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie <*65* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 375

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie ≥*65* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 376

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)*, Kategorie *<75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 380

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)*, Kategorie *≥75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 381

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Aktuell oder in Vergangeheit Raucher*, Kategorie *Nein* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 382

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher*, Kategorie *Ja* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 383

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe ECOG-Status zur Baseline*, Kategorie *1* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 385

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe ECOG-Status zur Baseline*, Kategorie *0* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 386

Anhang 4-E Abbildung 4-114: Patientenfluss der Studie PAPILLON 456

Anhang 4-H Abbildung 4-115:Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 692

Anhang 4-H Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 693

Anhang 4-H Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 694

Anhang 4-H Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 695

Anhang 4-H Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 696

Anhang 4-H Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 697

Anhang 4-H Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *PROMIS-PF-8c – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 6,9* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 698

Anhang 4-H Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 699

Anhang 4-H Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 700

Anhang 4-H Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 701

Anhang 4-H Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 702

Anhang 4-H Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 703

Anhang 4-H Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 704

Anhang 4-I Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 705

Anhang 4-I Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 706

Anhang 4-I Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 707

Anhang 4-I Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 708

Anhang 4-I Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 709

Anhang 4-I Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 710

Anhang 4-I Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Augenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 711

Anhang 4-I Abbildung 4-135: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Gefäßerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 712

Anhang 4-I Abbildung 4-136: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 713

Anhang 4-I Abbildung 4-137: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 714

Anhang 4-I Abbildung 4-138: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Herzerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 715

Anhang 4-I Abbildung 4-139: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen der Niere und Harnwege* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 716

Anhang 4-I Abbildung 4-140: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 717

Anhang 4-I Abbildung 4-141: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 718

Anhang 4-I Abbildung 4-142: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 719

Anhang 4-I Abbildung 4-143: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 720

Anhang 4-I Abbildung 4-144: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 721

Anhang 4-I Abbildung 4-145: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 722

Anhang 4-I Abbildung 4-146: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 723

Anhang 4-I Abbildung 4-147: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 724

Anhang 4-I Abbildung 4-148: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 725

Anhang 4-I Abbildung 4-149: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 726

Anhang 4-I Abbildung 4-150: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 727

Anhang 4-I Abbildung 4-151: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Trockene Haut* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 728

Anhang 4-I Abbildung 4-152: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Alopezie* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 729

Anhang 4-I Abbildung 4-153: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Pruritus* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 730

Anhang 4-I Abbildung 4-154: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Obstipation* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 731

Anhang 4-I Abbildung 4-155: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Übelkeit* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 732

Anhang 4-I Abbildung 4-156: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Erbrechen* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 733

Anhang 4-I Abbildung 4-157: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Diarrhö* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 734

Anhang 4-I Abbildung 4-158: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Abdominalschmerz* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 735

Anhang 4-I Abbildung 4-159: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Bauch aufgetrieben* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 736

Anhang 4-I Abbildung 4-160: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Paronychie* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 737

Anhang 4-I Abbildung 4-161: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *COVID-19* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 738

Anhang 4-I Abbildung 4-162: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Pneumonie* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 739

Anhang 4-I Abbildung 4-163: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Appetit vermindert* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 740

Anhang 4-I Abbildung 4-164: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypomagnesiämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 741

Anhang 4-I Abbildung 4-165: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyponatriämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 742

Anhang 4-I Abbildung 4-166: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypoproteinämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 743

Anhang 4-I Abbildung 4-167: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyperglykämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 744

Anhang 4-I Abbildung 4-168: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Anämie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 745

Anhang 4-I Abbildung 4-169: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Leukopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 746

Anhang 4-I Abbildung 4-170: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Thrombozytopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 747

Anhang 4-I Abbildung 4-171: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Lymphopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 748

Anhang 4-I Abbildung 4-172: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Asthenie* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 749

Anhang 4-I Abbildung 4-173: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ermüdung* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 750

Anhang 4-I Abbildung 4-174: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Unwohlsein* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 751

Anhang 4-I Abbildung 4-175: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ödem* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 752

Anhang 4-I Abbildung 4-176: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Alaninaminotransferase erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 753

Anhang 4-I Abbildung 4-177: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Aspartataminotransferase erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 754

Anhang 4-I Abbildung 4-178: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gamma-Glutamyltransferase erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 755

Anhang 4-I Abbildung 4-179: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gewicht erniedrigt* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt..... 756

Anhang 4-I Abbildung 4-180: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: A*lkalische Phosphatase im Blut erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 757

Anhang 4-I Abbildung 4-181: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Lactatdehydrogenase im Blut erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 758

Anhang 4-I Abbildung 4-182: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Kreatinin im Blut erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 759

Anhang 4-I Abbildung 4-183: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Husten* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 760

Anhang 4-I Abbildung 4-184: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Dyspnoe* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 761

Anhang 4-I Abbildung 4-185: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Lungenembolie* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 762

Anhang 4-I Abbildung 4-186: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schwindelgefühl* in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 763

Anhang 4-I Abbildung 4-187: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Geschmacksstörung* in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 764

Anhang 4-I Abbildung 4-188: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Kopfschmerz* in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 765

Anhang 4-I Abbildung 4-189: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Rückenschmerzen* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 766

Anhang 4-I Abbildung 4-190: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Arthralgie* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 767

Anhang 4-I Abbildung 4-191: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Tiefe Venenthrombose* in der SOC *Gefäßerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 768

Anhang 4-I Abbildung 4-192: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyperbilirubinämie* in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 769

Anhang 4-I Abbildung 4-193: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schlaflosigkeit* in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 770

Anhang 4-I Abbildung 4-194: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* für die PT: *Anämie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 771

Anhang 4-I Abbildung 4-195: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* für die PT: *Thrombozytopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 772

Anhang 4-I Abbildung 4-196: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* für die PT: *Paronychie* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 773

Anhang 4-I Abbildung 4-197: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* für die PT: *Ausschlag* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 774

Anhang 4-I Abbildung 4-198: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* für die PT: *Asthenie* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 775

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body-Mass-Index
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form
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-20-Ins	Exon-20-Insertionsmutation
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
INV	Berichtet durch die Prüfärzte
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting
ITT	Intention to treat

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWRS	Interactive Web Response System
LTE	Langzeit-Extensionsphase
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
OLE	Open-Label-Extensionsphase
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PRO	Patient-reported Outcomes
PROMIS-PF 8c	PROMIS Physical Function Short Form 8c
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
TSE	Two-Stage Estimation
TTSP	Time to Symptomatic Progression
TTST	Time to Subsequent Therapy
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)“ bewertet werden.

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen; Erstlinie festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet wie folgt:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

  oder

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

  oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und stellt entlang der gegebenen oder-Verknüpfung einen Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber Carboplatin und Pemetrexed dar.

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), dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des G-BA durchsucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab im Sinne von § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie, einer Phase-III-Studie (NCT04538664), im Folgenden PAPILLON, bewertet.

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 PAPILLON (Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, NCT04538664) bewertet. Die PAPILLON ist eine multizentrische, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie.

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

Die Studie PAPILLON 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 PAPILLON wird gemäß der 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 PAPILLON.

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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin und Pemetrexed bewertet.

Folgende Endpunkte werden in der Studie PAPILLON 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
- PROMIS Physical Function Short Form 8c (PROMIS-PF-8c)
- European Quality of Life-5 Dimension Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Verträglichkeit

- Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)
- 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 Ansprechrate (Overall Response Rate)
    - Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
- Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Subsequent Treatment)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie (Progression-free Survival After the First Subsequent Therapy, PFS2)

Für die Studie PAPILLON werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung zum 1. Datenschnitt (3. Mai 2023) berichtet. Der 1. Datenschnitt stellt die im Studienprotokoll präspezifizierte eventgetriebene erste Interimsanalyse dar.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zur durch den G-BA definierten Vergleichstherapie Carboplatin und Pemetrexed ergibt sich im Anwendungsgebiet aus den Ergebnissen der Studie PAPILLON entlang der erhobenen patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur durch den G-BA definierten zVT Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed ergibt sich im Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)“ aus den Ergebnissen der Studie PAPILLON entlang der in der Studie erhobenen patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Gesamtpopulation der Studie PAPILLON herangezogen. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit zum 1. Datenschnitt vom 3. Mai 2022 berichtet.

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

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PAPILLON (Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt (03.05.2022)[a]
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Mortalität
Gesamtüberleben
Median: NA vs. 24,38 Monate; HR=0,72 [0,44; 1,17]; p=0,1794
Morbidität
Zeit bis zur symptomatischen Progression
Median: NA vs. NA; HR=0,6 [0,38; 0,93]; p=0,0234
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Dyspnoe 42,5% vs. 55,5% (65/153 vs. 86/155) Median: 13,04 vs. 7,46 Monate; HR=0,71 [0,52; 0,99]; p=0,0440; RR=0,77 [0,61; 0,96]; p=0,0235 Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Fatigue 66% vs. 78,7% (101/153 vs. 122/155) Median 2,83 vs. 2,89 Monate; RR=0,84 [0,73; 0,96]; p=0,0120 Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Schmerz 48,4% vs. 60% (74/153 vs. 93/155) Median 9,59 vs. 6,31 Monate; RR=0,81 [0,65; 0,99]; p=0,0405 Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Übelkeit und Erbrechen 47,1% vs. 61,3% (72/153 vs. 95/155) Median: 8,12 vs. 4,34 Monate; HR=0,73 [0,54; 0,99]; p=0,0453; RR=0,77 [0,62; 0,95]; p=0,0138

PROMIS-PF-8c
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
EQ-5D VAS
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Kognitive Funktion 52,9% vs. 68,4% (81/153 vs. 106/155); Median: 5,65 vs. 4,96 Monate HR=0,74 [0,56; 1,00]; p=0,0471; RR=0,77 [0,64; 0,93]; p=0,0054
Sicherheit und Verträglichkeit
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
Median: 2,33 vs. 6,41 Monate; HR=1,67 [1,26; 2,23]; p=0,0004
Schwerwiegende UE
Median: NA vs. NA; HR=1,10 [0,74; 1,63]; p=0,6306
UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen
Median: NA vs. NA; HR=2,04 [1,12; 3,69]; p=0,0190
UE, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen
Median: NA vs. NA; HR= 0,79 [0,37; 1,68]; p=0,5401
UE von besonderem Interesse
Hautausschlag *Schwerwiegende UE*: 4,6% vs. 0,0% (7/151 vs. 0/155) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA *Schwere UE (Grad ≥3):* 19,2% vs. 0,0% (29/151 vs. 0/155) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA Für die UE von besonderen Interesse Infusionsbedingte Reaktionen und Interstitielle Lungenerkrankung liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf Ebene der *schweren*, *schwerwiegenden* oder *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* vor.

Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen *Schwere UE (Grad ≥3)* Median: 22,57 Monate vs. NA; HR=2,52 [1,26; 5,06]; p=0,0092 PT: Paronychie *Schwere UE (Grad ≥3)* 10/151 (6,6%) vs. 0 (0%) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen *Schwere UE (Grad ≥3)* Median: NA vs. NA; HR=3,25 [1,39; 7,61]; p=0,0066 PT Hypokaliämie *Schwere UE (Grad ≥3)* Median: NA vs. NA; HR=6,41 [1,44; 28,51]; p=0,0147
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie *Schwere UE (Grad ≥3)* Median: NA vs. NA; HR=1,71 [1,10; 2,63]; p=0,0159 PT Leukopenie *Schwere UE (Grad ≥3)* Median: NA vs. NA; HR=3,50 [1,28; 9,56]; p=0,0146
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes *Schwere UE (Grad ≥3)* 28/151 (18,5%) vs. 0 (0%) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA PT: Ausschlag *Schwere UE (Grad ≥3)* 17/151 (11,3%) vs. 0 (0%) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA
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 (2). 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; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c; 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. Insbesondere Patienten mit einer seltenen EGFR-Exon-20-Ins Mutation konnten von den Therapiefortschritten der letzten Jahre nicht profitieren und ihre Prognose ist mit einem medianen Gesamtüberleben von nur ca. 18 Monaten in versorgungsnahen Daten im Vergleich zu Patienten mit klassischen EGFR-Mutationen deutlich schlechter (3-6). Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt steht für diese Patienten neben Amivantamab keine andere zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie PAPILLON auf Basis des 1. Datenschnittes ein Hazard Ratio von 0,72 (95%-KI [0,44; 1,17]; p=0,1794). Bei einer medianen Beobachtungszeit von 14,9 Monaten waren insgesamt 28 (18,3%) Todesfälle im Interventionsarm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sowie 42 (27,1%) Todesfälle Kontrollarm unter Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed zu verzeichnen.

Auf Anfrage der FDA wurde am 31. Oktober 2023 ein regulatorisches Update durchgeführt, in welchem das Gesamtüberleben erhoben wird. Auch in diesem regulatorischen OS-Update zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten des Interventionsarms (Hazard Ratio von 0,76 (95%-KI [0,50; 1,14]; p=0,1839)) und bestätigt damit den im 1. Datenschnitt gezeigten Trend für ein verlängertes Überleben im Interventionsarm. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 20,9 Monaten sind 40 (26,1%) Todesfälle im Interventionsarm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sowie 52 (33,5%) Todesfälle im Kontrollarm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed zu verzeichnen (7). Das mediane Gesamtüberleben liegt im Kontrollarm unter Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed bei 28,6 Monaten, während es im Interventionsarm unter Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed noch nicht erreicht wurde.

Zum Zeitpunkt des regulatorischen Datenschnittes hatten 65 (42%) der Patienten im Kontrollarm bereits eine wirksame Folgetherapie mit Amivantamab erhalten. In der Berechnung eines Überlebenseffekts der Intervention ohne den Effekt von Folgetherapien („extrapolierter Effekt“) ergeben sich signifikante Vorteile für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

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 Symptome sowie symptomatische Komplikationen. Dazu zählen unter anderem Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten, Fatigue und Kachexie (8). 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 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,60 (95%-KI [0,38; 0,93]; p=0,0234). Demnach verringert Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin das Risiko eine symptomatische Progression zu erleiden statistisch signifikant um 40% im Vergleich zu Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin. Die mediane *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird zum 1. Datenschnitt in keinem der Studienarme erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantil zeigt sich für den Kontrollarm unter Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin eine Zeit ohne symptomatische Progression von 8,7 Monaten. Im Interventionsarm unter Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin liegt die Zeit ohne symptomatische Progression bei 15,1 Monaten.

Die in der Studie PAPILLON bereits erzielte Verlängerung der Zeit ohne krankheitsspezifische Symptome, die von so einer Schwere sind, dass sie einer Intervention bedürfen, ist im Kontext der verkürzten medianen Überlebensdauer bei Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins-Mutationen zu betrachten. Für die Patienten im Anwendungsgebiet bedeutet der beschriebene Vorteil in der Zeit bis zur symptomatischen Progression eine bisher unerreichte Aufrechterhaltung eines stabilen sowie ein von der Erkrankung weitgehend beeinträchtigungsfrei gestaltbaren Lebens.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskalen *Dyspnoe* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,71 (95%-KI [0,52; 0,99]; p=0,0440). Insgesamt ist das Risiko einer Verschlechterung für Patienten im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm (Relatives Risiko 0,77 (95%-KI [0,61; 0,96]; p=0,0235)).

Für die *Erstmalige Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskala *Fatigue* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Relatives Risiko von 0,84 (95%-KI [0,73; 0,96]; p=0,0120).

Für die *Erstmalige Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskala *Schmerz* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Relatives Risiko von 0,77 (95%-KI [0,62; 0,95]; p=0,0138).

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,73 (95%-KI [0,54; 0,99]; p=0,0453). Insgesamt ist das Risiko einer Verschlechterung für Patienten im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm (Relatives Risiko 0,77 (95%-KI [0,61; 0,96]; p=0,0235)).

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* der anderen Symptomskalen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen im Hazard Ratio oder Relatives Risiko.

PROMIS-PF-8c

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

EQ-5D VAS

Für die *Zeit bis zur erstmaligen 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 *progressionsfreie Überleben* und das *progressionsfreie Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* dargestellt.

In diesen Endpunkten zeigt sich jeweils ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin.

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 therapierelevanten Nutzens. Unter Berücksichtigung der verkürzten Überlebenszeit 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 Hinzunahme von Amivantamab als zielgerichtete Therapie wird durch die robuste und konsistente Verlängerung der Zeit bis zur erstmaligen patientenberichteten Symptomverschlechterung bei *Dyspnoe*, *Fatigue*, *Schmerz*, *Übelkeit* und *Erbrechen* unterstrichen. Gestützt werden diese Ergebnisse auch durch die klinisch relevanten ergänzend dargestellten Endpunkte zum *Tumoransprechen*, der *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie*, dem *progressionsfreien Überleben* und dem *progressionsfreien Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie*, bei welchen sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zeigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Funktionsskalen zur *Kognitiven Funktion* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,74 (95%-KI [0,56; 1,00]; p=0,0471). Insgesamt ist das Risiko eine Verschlechterung zu erleben für Patienten im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm (Relatives Risiko 0,77 (95%-KI [0,64; 0,93]; p=0,0054)).

Das Auftreten der Verschlechterung der *Kognitiven Funktion* unterscheidet sich im Median um weniger als einen Monat. Der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm wird im Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve nach der Erreichung des Medians deutlich. Das 75%-Quantil wird in der kontinuierlich abfallenden Kurve des Kontrollarms nach weniger als 12 Monaten erreicht, während sich die Kurve des Interventionsarms stabilisiert und das 75%-Quantil auch nach 24 Monaten noch nicht erreicht hat. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 15,5% weniger Patienten im Interventionsarm eine Verschlechterung für die *Kognitive Funktion* erreicht als im Kontrollarm (52,9% vs. 69,4%).

Sicherheit und Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse werden ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in

Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 1,87 (95%-KI [1,47; 2,37]; p<0,0001).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Das Hazard Ratio beträgt 1,10 (95%-KI [0,74; 1,63]; p=0,6306).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)

Es zeigt sich für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 1,67 (95%-KI [1,26; 2,23]; p=0,0004). Die meisten Ereignisse lassen sich den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zuordnen. Durch im Protokoll definierte Maßnahmen konnten einige der erwarteten Nebenwirkungen von den Ärzten vorgebeugt und effektiv behandelt werden. Sie führten nicht zu einer erhöhten Zahl an Behandlungsabbrüchen des gesamten Regimens. Im Abschnitt „Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse“ werden die SOC und PT, für die es einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse* gibt, beschrieben und in ihrer Relevanz im Rahmen der Erkrankung sowie der Möglichkeiten zur Behandlung diskutiert.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 2,04 (95%-KI [1,12; 3,69]; p=0,0190). Auf Ebene der SOC und PT zeigt sich keine Kategorie mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich kein auffällig gehäuftes Abbrechen auf Grund von einer bestimmten SOC oder PT.

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 12,78 (95%-KI [8,34; 19,59]; p<0,0001). Für die *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥3)* lässt sich kein Hazard Ratio berechnen. Für die *unerwünschte Ereignisse die zum Abbruch mindestens einer Komponente der*

Studienmedikation oder *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Bei der Mehrheit der Patienten tritt der Hautausschlag im Ausmaß von Grad 1 und Grad 2 auf. Bei 19,2% der Patienten im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed tritt das Ereignis als *schweres unerwünschtes Ereignis (Grad ≥3) auf.*

Das Auftreten von Hautausschlag ist unter Amivantamab-Therapie bekannt und wird sowohl in der Fachinformation als auch im Risk Management Plan berücksichtigt (7, 9). 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 (10). Unter Berücksichtigung erster Ergebnisse aus Phase 1-2 Studien zu Amivantamab wurden bereits früh Maßnahmen definiert, die hautbezogene unerwünschte Ereignisse wie den Hautauschlag 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 PAPILLON 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 (7, 9). 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 Amivantamab in Kombination mit Lazertinib in die Fachinformation aufgenommen (11). 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 2025 erwartet (11).

Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Studie PAPILLON zeigt sich zum ersten Datenschnitt statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥3)*. Die am häufigsten auftretende PT innerhalb dieser SOC ist *Paronychie*, welche durch die EGFR-Blockade auftreten kann. Dieses unerwünschte Ereignis ist bereits bekannt und kann behandelt werden (12). Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

In der Studie PAPILLON zeigt sich zum ersten Datenschnitt statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥3)*. Für die *PT Hypokaliämie* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems

Innerhalb der SOC *Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems* zeigt sich zum 1. Datenschnitt statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in den PT *Neutropenie* und *Leukopenie* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥3)*. Die aufgetretenen Fälle von *Neutropenie* waren zum größten Teil nicht schwerwiegend und die auftretenden Fälle von febriler Neutropenie niedrig und vergleichbar zwischen den Studienarmen (4 Fälle im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed und 3 Fälle im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed). Zudem waren diese Ereignisse transient. Ein Patient im Interventionsarm erfuhr eine schwerwiegende *Leukopenie*. Die beobachteten Leukopenien waren ebenfalls transient (13). Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

Zusammenfassung der Sicherheit und Verträglichkeit

Die in der Studie PAPILLON aufgetretenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sind im Rahmen der Sicherheitsprofile von Amivantamab, Pemetrexed und Carboplatin bereits bekannt. Nachteile in den *schweren UE (Grad ≥3)* in der Therapie mit Amivantamab sind weitgehend durch *Hautausschlag* verursacht. Dabei waren *Hautausschläge* in keinem Fall der Grund für den Abbruch der gesamten Studienmedikation.

Bereits während der Durchführung der Studie PAPILLON wurden durch Johnson & Johnson relevante und die Verträglichkeit von Amivantamab verbessernde Maßnahmen des Therapiemanagements identifiziert. Um evidenzbasierte Empfehlungen für die Patienten und behandelnden Ärzte aussprechen zu können, wurden die zuvor bereits aufgeführte Studie COCOON initiiert, in denen diese Maßnahmen zur Therapieoptimierung untersucht wurden (11). Unter Berücksichtigung der durch Johnson & Johnson zusätzlich generierten Evidenz, wurden Empfehlungen zum Therapiemanagement abgeleitet, die bereits im Rahmen der aktuellen Fachinformationen von Amivantamab, sowie im Risk-Management Plan Berücksichtigung finden (7, 9).

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie PAPILLON 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC zählt die Exon-20-Ins Mutation des EGFR zu einer der seltenen und schwer behandelbaren genetischen Veränderungen. Während therapeutisch sensitive molekulare Veränderungen gegenüber dem unselektierten Gesamtkollektiv grundsätzlich als besser behandelbar gelten, verzeichnen Patienten mit einer Exon-20-Ins Mutation des EGFR ein medianes Gesamtüberleben von deutlich unter zwei Jahren. Vor dem Hintergrund dieses reduzierten Gesamtüberlebens ist der Erhalt eines stabilen, möglichst schmerz- und komplikationsfreien Erkrankungsstadiums neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein wesentliches Behandlungsziel. Daher 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.

Amivantamab ist die erste und einzige zielgerichtete und wirksame Therapie, auf die Patienten mit einem EGFR-Exon-20-Ins nachweislich ansprechen. Es hemmt als monoklonaler bi-spezifischer Antikörper gezielt EGFR- sowie MET-Rezeptoren auf den Lungentumorzellen (siehe Modul 2). Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist in der Lage, einen entscheidenden Beitrag zur aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit einer EGFR-Exon-20-Ins zu leisten und zum verbesserten Therapieerfolg bei der Behandlung der betroffenen Patienten beizutragen. Die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie empfiehlt Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im gesamten Anwendungsgebiet (14).

Während sich in der Studie PAPILLON ein Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben und für den extrapolierten Erstlinientherapie-Vergleich für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sogar signifikante Überlebenseffekte zeigen, lässt sich aufgrund der bereits eingetretenen Wirkung von Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm, im Sinne der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

In der Kategorie Morbidität liegt durch die Reduktion von relevanten, Lungenkarzinom-spezifischen Symptomen und symptomatischen Komplikationen ein patientenrelevanter Vorteil von Amivantamab für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* vor. Konsistent dazu zeigen die robusten und signifikanten Vorteile in den patientenberichteten Endpunkten für die Zeit bis zur erstmaligen Symptomverschlechterung für *Dyspnoe, Fatigue, Schmerz, Übelkeit* und *Erbrechen* den therapierelevanten Nutzen einer Hinzunahme von Amivantamab, um die für Patienten besonders belastende Symptomatik abzuschwächen bzw. relevant zu vermeiden.

Während die Hinzunahme von Amivantamab aktiv die krankheitsbezogene, interventionsbedürftige Symptomatik abschwächt, wird die Lebensqualität der Patienten unter der Hinzunahme von Amivantamab in das Therapieregimen im Vergleich zur Kontrolle nicht beeinträchtigt und für die *Kognitive Funktion* sogar länger erhalten. In Hinblick auf die Funktionsskala *Kognitive Funktion* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und im Anteil der Patienten, die eine Verschlechterung erleben.

Die auftretenden Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sind im Rahmen der Sicherheitsprofile der Einzelsubstanzen bereits bekannt. Durch im Protokoll definierte Maßnahmen konnten einige der erwarteten Nebenwirkungen von den Ärzten vorgebeugt und effektiv behandelt werden, sodass die auftretenden Nebenwirkungen nicht zu einer vermehrten Zahl an Behandlungsabbrüchen des gesamten Regimes führten. Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten und bereits in der Fachinformation aufgenommenen zusätzlichen Maßnahmen in Hinblick auf hautbezogene Nebenwirkungen können Behandelnde das Verträglichkeitsprofil verbessern, sodass das Therapieregimen besser gehandhabt und in der klinischen Praxis etabliert werden kann.

Im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed allein zeigt sich unter Hinzunahme von Amivantamab damit eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in im Anwendungsgebiet zentralen, patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen, bisher ungedeckten medizinischen Bedarf an einer zielgerichteten, wirksamen und symptomkontrollierenden Behandlung. Unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung führen die in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit auftretenden Ereignisse nicht zu Nachteilen, die in ihrem Ausmaß derart sind, dass sie zu einer Herabstufung der positiven Effekte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität führen. Insgesamt ergibt sich damit in der **Gesamtschau** ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

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 Fragen nach dem medizinischen Nutzen und dem medizinischen Zusatznutzen für den Wirkstoff Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen (Exon-20-Ins) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR).

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Ins des EGFR in der ersten Behandlungslinie.

Intervention

Die in diesem Nutzendossier zu bewertende Intervention ist der bispezifische EGFR- und cMET-Antikörper Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Amivantamab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm Johnson & Johnson am 10. Dezember 2020 und am 13. Dezember 2023 nach § 8 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-317 und 2023-B-263 (8, 15).

Die durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Behandlung von fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR-Exon-20-Ins in der ersten Behandlungslinie wurde folgendermaßen benannt:

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

  oder

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

  oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zVT. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Studie PAPILLON herangezogen.

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 PAPILLON erhobenen klinischen Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1)

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben
- **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
  - PROMIS Physical Function Short Form 8c (PROMIS-PF-8c)
  - European Quality of Life-5 Dimension Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
  - EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- **Verträglichkeit**
  - Jegliche unerwünschten Ereignisse
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - 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 Ansprechrate (Overall Response Rate)
    - Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
  - Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Subsequent Treatment)
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed 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 Fragestellung in Betracht kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Ins des EGFR in der ersten Behandlungslinie.

Intervention

Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Amivantamab entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Amivantamab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm Johnson & Johnson am 10. Dezember 2020 und am 13. Dezember 2023 nach § 8 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-317 und 2023-B-263 (8, 15)).

Die durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Behandlung von fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR-Exon-20-Ins in der ersten Behandlungslinie wurde folgendermaßen benannt:

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

  oder

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

  oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Johnson & Johnson folgt der Festlegung des G-BA zur zVT.

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 4.3.

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 Consolidated Standards of Reporting Trials (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
Patienten-population	**E1**	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Ins des EGFR-Rezeptors in der 1. Behandlungslinie	**A1**	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation (7)
Intervention	**E2**	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed – Verabreichung gemäß Fachinformation	**A2**	Intervention abweichend, Verabreichung nicht gemäß Fachinformation	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation (7)
Vergleichs-therapie	**E3**	Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	**A3**	Vergleichstherapie abweichend	Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet (15)
Endpunkte	**E4**	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	**A4**	Keine patienten-relevanten Endpunkte berichtet	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (1)
Studientyp	**E5**	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	**A5**	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Gemäß 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO des G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) (1)
Studiendauer	**E6**	Jegliche Studiendauer	**A6**	-	Klinische Studien in onkologischen Anwendungsgebieten sind in der Regel ereignisgesteuert

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Publikations-typ[a]	**E7**	- Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	**A7**	Review, Abstract, Poster	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	**E0**	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: Sozialgesetzbuch; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; 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 Amivantamab und den entsprechenden Synonymen gesucht (Suchzeitpunkt: 27.11.2024).

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 im Gesundheitswesen (IQWiG) (2) empfohlene Wong-Filter sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (16, 17). Die in 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 (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: 27.11.2024). Gemäß der 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 (WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) verzichtet werden (18).

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: 03.12.2024) 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 –ergebnissen[1]. 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 (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.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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 der Wirkstoff Amivantamab, der Markenname Rybrevant®, die Produktbezeichnung (JNJ-61186372) und die Studienbezeichnungen (PAPILLON, CR108850) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt, wie in Abschnitt 4.2.3.5 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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische 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 der 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-Statements[4] 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.

[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.

Für die bei der Informationssynthese resultierende und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie PAPILLON erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 (19).

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). 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 PAPILLON 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 PAPILLON werden folgende zu Studienbeginn erhobene erkrankungsspezifische Charakteristika dargestellt:

- Zeit seit der initialen Lungenkrebsdiagnose
- Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung
- 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 PAPILLON werden folgende Charakteristika der zu Studienbeginn erhobenen medizinischen Anamnese dargestellt:

- Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI (Ja, Nein)
- Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher (Ja, Nein)
- Anzahl der vorherigen systemischen Behandlungen ab dem frühen Behandlungsstadium
- Vorherige Therapien ab dem frühen Behandlungsstadium (adjuvant, neo-adjuvant, kurative/palliative/jegliche andere Behandlungsabsicht, Radiotherapie, systemische Therapie)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte dargestellt, welche in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Ergänzend werden die Ergebnisse klinisch relevanter Endpunkte ohne unmittelbare Patientenrelevanz dargestellt, wenn diese zur Abbildung des Nutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed in einer der benannten Nutzenkategorien beitragen beziehungsweise ihre Relevanz anderweitig zu begründen ist. 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 PAPILLON eingeschlossenen Endpunkte berichtet:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
  - Zeit bis zur symptomatischen Progression (Time to Symptomatic Progression)
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen
  - PROMIS Physical Function Short Form 8c (PROMIS-PF-8c)
  - European Quality of Life-5 Dimension VAS (EQ-5D VAS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
  - EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- **Verträglichkeit**
  - Jegliche unerwünschten Ereignisse
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥Grad 3)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - 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 Ansprechrate (Overall Response Rate)
    - Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
  - Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie (Time to Subsequent Therapy)
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - 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 Endpunkten hinsichtlich der in der Studie PAPILLON verwendeten Operationalisierung sowie ihrer Validität und Patientenrelevanz beschrieben.

Für die patientenberichteten Endpunkte werden aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen zur Verschlechterung des Gesundheitszustands herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Das *Gesamtüberleben* wird in der Studie PAPILLON 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 (20). 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 (20).

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 PAPILLON als zusammengesetzter sekundärer Endpunkt erhoben.

Im Statistischen Analyseplan vom 4. März 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 Prüfarzt, die eine Anpassung der systemi-schen Krebstherapie und/oder eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erfordern (21).

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 20. April 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 (22). Die angepasste Operationalisierung wird in dem vorliegenden Nutzendossier als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Als Hauptanalyse wird die Operationalisierung aus dem ursprünglichen Statistischen Analyseplan vom 4. März 2021 dargestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird 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 PAPILLON 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 (23-25). 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 Erkrankungsverlaufs 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 (26). Relevante Symptome sowie symptomatische Komplikationen sind unter anderem Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten, Fatigue und Kachexie (8). 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 PAPILLON 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 (27).

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.

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 (28).

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 eine Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit vier Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden sieben 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 (29) 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 (29).

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 (30)) und in der Hämatologie (z.B. Venetoclax (31)) sowie in der bewertungsgegenständlichen Indikation (32-34) 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 (35). 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 (36) 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 (37). Durch die Validierungsstudie von Aaronson et al. (35) 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 (38). 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 (39). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Test-/Retest-Reliabilität ebenfalls gegeben ist.

PROMIS-PF-8c

Operationalisierung

Das Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) ist ein umfangreiches System, welches aus domänenspezifischen Instrumenten (als Itembänke) zur Beurteilung des Wohlbefindens der Patienten besteht. Diese Instrumente können nach Relevanz ausgewählt und für die Erstellung eines krankheitsspezifischen Fragebogens verwendet werden (40). Das Instrument PROMIS Physical Function (PROMIS-PF) ist eine der Itembänke des PROMIS und wird verwendet, um den allgemeinen Gesundheitszustand, den Grad der körperlichen Behinderung und das allgemeine Wohlbefinden zu charakterisieren und besser zu verstehen.

Als Kurzform des PROMIS-PF wurde ein aus acht Items bestehendes Instrument entwickelt (PROMIS Short Form v2.0 – Physical Function 8c; PROMIS-PF-8c), welches bei Patienten mit Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium zur Beurteilung des Effektes der Behandlung auf die körperliche Funktion angewendet werden kann. Die Items wurden vor dem Hintergrund ihrer Anwendbarkeit in verschiedenen Kulturkreisen sowie aufgrund ihres Abschneidens bei statistischen Auswertungen in einer Stichprobe von Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium ausgewählt. Die Ergebnisse dieser krebsspezifischen Kurzform können direkt auf die allgemeine (nicht krebsspezifische) Metrik des PROMIS-PF übertragen werden (41).

Mit den im PROMIS-PF-8c enthaltenen Items wird der Grad der physischen Funktion sowie der Einfluss auf Aktivitäten des täglichen Lebens bewertet. Die Items werden mit Hilfe einer numerischen 5-Punkte-Likertskala bewertet, auf der die Patienten entweder aufgefordert werden anzugeben, wie eingeschränkt ihre Aktivität ist (1 = kann nicht tun, 5 = überhaupt nicht eingeschränkt) oder ob der Patient in der Lage ist, eine bestimmte Aktivität auszuführen (1 = nicht in der Lage, 5 = kann ohne Schwierigkeiten tun).

Patientenrelevanz/Validität

Das PROMIS-PF-8c ist ein patientenberichtetes, Messinstrument zur Messung des Zustands der körperlichen Funktion der Patienten, welche sich im Verlaufe einer fortgeschrittenen Lungenkrebserkrankung durch die Erkrankung selbst und die Krebsbehandlung fortlaufend verändern kann und von unmittelbarer Relevanz für die Patienten ist (42, 43). Die acht enthaltenen Items fragen ab, inwiefern Alltagaktivitäten (wie z.B. das Aufstehen aus einem Stuhl, sich selbst zu waschen oder 15 Minuten Gehstrecke) möglich sind und ob es auf Grund der Gesundheit konkrete Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten gibt. Das PROMIS-PF-8c ist somit in der Domäne Morbidität als patientenrelevant einzustufen.

Das PROMIS-PF-8c wurde in Zusammenarbeit durch die Food and Drug Administration (FDA), die Northwestern University Feinberg School und Industrievertreter entwickelt (41).

In einer Studie mit Patienten mit NSCLC beurteilte der überwiegende Teil der Patienten, die an einem fortgeschrittenen NSCLC EGFR-Exon-20-Ins erkrankt waren, die gestellten Fragen als klar gestellt und einfach auszufüllen. Alle teilnehmenden Patienten beurteilten die Fragen als relevant für Patienten mit NSCLC (44).

Die Konstruktvalidität des PROMIS-PF-8c wurde innerhalb der für diese Nutzenbewertung herangezogenen Studie PAPILLON untersucht. Der Cronbach’s Alpha-Koeffizient betrug 0,89 und lag damit deutlich über dem minimalen Grenzwert für eine akzeptable interne Konsistenzreliabilität. Zudem konnte der Alpha-Wert nicht verbessert werden, indem einzelne Items entfernt wurden und die Item-Total-Korrelationen für die einzelnen Items lagen alle bei 0,60 oder höher. Dies weist darauf hin, dass die Items des PROMIS PF-SF 8c eine intern konsistente Messung bilden. Die beobachteten Korrelationen mit dem EORTC-QLQ-C30 gingen in die erwarteten Richtungen. Es wurde außerdem eine ausreichende Sensitivität festgestellt, Änderungen über die Zeit festzustellen (45).

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um die klinisch bedeutsame Relevanzschwelle von 15% 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 (18).

Das Instrument PROMIS-PF-8c wird in der Studie PAPILLON final validiert.

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 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 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 (18).

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 (18).

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 (46). Der EQ-5D VAS wurde bereits in zahlreichen Verfahren durch den G-BA anerkannt (18).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Zustand und Funktionsskalen

Operationalisierung

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (20) 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 (30) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (31) sowie in der bewertungsgegenständlichen Indikation (32-34) 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 unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) in die Analyse einbezogen. Die Kodierung der UE (Unerwünschtes Ereignis) wird gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v23.0) vorgenommen (47). Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥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 Spräche übersetzt.

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

- Interstitielle Lungenerkrankung
- Ausschlag
- Infusionsbedingte Reaktionen

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 ≥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 und die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig 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 entsprechen § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (20).

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

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Zusätzlich zu den beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden klinisch relevante Endpunkte präsentiert, die ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tumoransprechen

Operationalisierung

Das *Tumoransprechen* wird in der Studie PAPILLON als sekundärer Endpunkt erhoben. Das Tumorwachstum 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 (48). Bei den RECIST v1.1 Kriterien handelt es sich um eine Auflistung von definierten Regeln für die Bewertung von viszeralen 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 Ansprechrate (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 (48). Es stellt den frühestmöglichen messbaren Erfolg einer Behandlung dar. Die Allgemeine Ansprechrate ist ein von der EMA akzeptierter Endpunkt für klinische Studien in der Indikation NSCLC (49).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 (26, 50, 51). 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 (52).

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 (48). 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 PAPILLON als sekundärer 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 (26). 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. In Versorgungsdaten im NSCLC konnte ein starker Zusammenhang der Endpunkte *Progressionsfreies Überleben* und *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* gezeigt werden (53).

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das *Progressionsfreie Überleben* wurde in der Studie PAPILLON als primärer 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, je nachdem, was früher auftritt. Die Auswertung erfolgt durch das BIRC. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht progredient geworden sind, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erfassung der Erkrankung nach RECIST v1.1 zensiert.

Relevanz/Validität

Das *Progressionsfreie Überleben* 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. Im fortgeschrittenen NSCLC befindet sich der Patient in einem ohnehin palliativen Erkrankungsstadium. In dieser Phase der Erkrankung besteht das vorwiegende Therapieziel in der Erhaltung einer durch die Erkrankung weitestgehend unbeeinträchtigten Lebensweise. Die Progression der Erkrankung dient hierbei als Indikator für den weiteren Erfolg bzw. Misserfolg der palliativ intendierten Behandlung und stellt nunmehr eine weitere, einschlägige Zäsur für den Patienten in seinem ohnehin schon schweren, von Misserfolg geprägten Krankheitsverlauf dar. Eine Krankheitsprogression kann unter anderem durch das mögliche Auftreten von Metastasen oder dem Wachstum von Tumoren, zu Schmerzen oder notwendigen schmerzhaften Behandlungen und einer schlechteren Lebensqualität für den Patienten führen (54-56). Auch wenn diese Ereignisse für den Patienten nicht direkt fühlbar sind, ist die Information über das Ausmaß der Tumoraktivität für den Arzt wichtig, um den Therapieerfolg zu überwachen und therapeutische Maßnahmen festzulegen. Die im Endpunkt erfasste Progression gibt klinisch relevante Informationen über die Wirksamkeit der Behandlung wieder und kann dazu beitragen, die Krankheitskontrolle zu verbessern.

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national wie international geführter kontroverser Diskussionen (24, 49, 57, 58). Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunkts (24). Als unstrittig kann jedoch die Bedeutung des Endpunkts innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik gelten. Die EMA empfiehlt den Einsatz des Endpunkts *Progressionsfreies Überleben* in klinischen Studien, insbesondere bei Therapien, die als gut verträglich eingestuft werden und betont den Einsatz dieses Endpunkts für die Bewertung der Nutzen-Risiko Abwägung einer Therapie im NSCLC (49, 57). Auch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) bezeichnet das *Progressionsfreie Überleben* als sinnvollen Endpunkt bei Studien zur Wirksamkeit von palliativen Therapien (59). Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird aus diesem Grund als unterstützende Evidenz berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Studie PAPILLON 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.

Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie

Operationalisierung

Das *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* (Progression-free Survival After the First Subsequent Therapy, PFS2) wurde in der Studie PAPILLON 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 Prüfärzte 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 wie das *Progressionsfreie Überleben* 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 (60). 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 PAPILLON 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 PAPILLON 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 PAPILLON ist in Tabelle 4-3 angegeben.

Tabelle 4-3: Analysepopulationen in der Studie PAPILLON

Analyse-population	**Amivantamab+ Carboplatin+ Pemetrexed**	**Carboplatin+ Pemetrexed**	**Gesamt**	**Angewendet auf folgende Endpunkte**
ITT-Population	153	155	308	Gesamtüberleben, Zeit bis zur symptomatischen Progression, EORTC-QLQ-C30, PROMIS-PF-8c, EQ-5D-VAS Tumoransprechen, Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie, Progressionsfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie
Safety-Population	151	155	306	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; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c				

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 zu allen berichteten Datenschnitten der Studie PAPILLON. 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 PAPILLON sind der ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 oder 1), Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein) und die vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI (Tyrosinkinase-Inhibitor) (Ja, Nein). Der Stratifizierungsfaktor vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI (Ja, Nein) wird, wie im SAP-Amendment beschrieben, nicht für die Analysen verwendet, weil nur vier von 308 eingeschlossenen Patienten in der Kategorie „Ja“ eingeordnet wurden. Die vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI wird deshalb auch nicht als Subgruppe dargestellt. Eine qualitative Beschreibung der Auswirkung einer EGFR-TKI Vortherapie nach den Kriterien in der Studie PAPILLON findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.2. Die im Folgenden beschriebenen Analysen werden für die gesamte ITT-Population unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein) durchgeführt. Die Auswertungen der Subgruppenanalysen erfolgen unstratifiziert. Statistische Tests erfolgen zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* wird das mediane progressionsfreie Überleben 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed auf das progressionsfreie Überleben 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 die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* und *Zeit bis zur symptomatischen Progression* erfolgen die Ereigniszeitanalysen analog zur Auswertung für das *progressionsfreie Überleben*.

Das Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) für die *Allgemeine Ansprechrate* wird mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenzel-Methode berechnet. Der Median und das zugehörige 95%-KI für die *Dauer des Ansprechens* werden mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen der *patientenberichteten Endpunkte* werden durch Responderanalysen 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. Auf Grund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern und der resultierenden unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen im Interventions- und Kontrollarm wird die Veränderung in Form der erstmaligen Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert berichtet (siehe Tabelle 4-4).

Für die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte wird das Hazard Ratio inkl. 95%-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit der Behandlung als einziger erklärender Variable berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Ergänzend werden das OR, RR und RD berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Es erfolgt eine tabellarische und grafische Darstellung der Verlaufswerte.

Für die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte wird das Hazard Ratio inkl. 95%-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit der Behandlung als einziger erklärender Variable berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Ergänzend werden das OR, RR und RD berichtet, welche mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern der Verträglichkeitsendpunkte für den Kontroll- und Interventionsarm wird das HR für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Studie	Beobachteter Endpunkt/ Behandlungsdauer	Amivantamab+Carboplatin+ Pemetrexed [Median in Monaten]	Carboplatin+Pemetrexed [Median in Monaten]
PAPILLON	**Gesamte Nachbeobachtungsdauer**	14,59	15,47
	Behandlungsdauer	9,73	6,74
	EORTC QLQ-C30	11,80	10,58
	PROMIS-PF-8c	11,80	10,58
	EQ-5D VAS	11,80	10,58
	Sicherheit und Verträglichkeit	10,68	7,69
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; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c			

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 Heterogenitätsschätzung[5] 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 verwendet[6] 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 ≥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.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Für die gegenständliche Nutzenbewertung werden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte *Gesamtüberleben* und *Zeit bis zur symptomatischen Progression dargestellt.*

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des OS-Updates vom 31. Oktober 2023 hatten 75 (48%) der Patienten im Kontrollarm bereits eine wirksame Folgetherapie mit Amivantamab erhalten. Zur Berücksichtigung des bereits eingetretenen Effekts einer Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm werden zusätzlich zur Hauptanalyse, adjustierte Analysen durchgeführt, um den Effekt von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed in der Erstlinientherapie zu extrapolieren.

Zur Adjustierung werden die Methoden des *Inverse Probability of Censoring Weighting* (IPCW), die *Two-Stage Estimation* (TSE) und das *Rank Preserving Structural Failure Time Model* (RPSFTM) herangezogen.

Zeit bis zur symptomatischen Progression

Nach einer Anpassung des Statistischen Analyseplans zum 20. April 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 (22). Als Hauptanalyse wird die Operationalisierung aus dem ursprünglichen Statistischen Analyseplan vom 4. März 2021 dargestellt (21).

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 Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zur symptomatischen Progression werden Subgruppenanalysen ausschließlich in Modul 5 präsentiert.

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 PAPILLON wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche Effekte beeinflussen können, zu untersuchen.

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

Tabelle 4-5: Präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie PAPILLON

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal**
Alter in Jahren	<65, ≥65; <75, ≥75
Geschlecht	Männlich, weiblich
Abstammung	Asiatisch, nicht asiatisch
Gewicht	<80 kg, ≥80 kg
Hirnmetastasen in der Anamnese	Ja, nein
ECOG-Status zur Baseline	0, 1
Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI	Ja, Nein
Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher	Ja, Nein

Eine Übersicht, über die im statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist 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. Die im vorliegenden Dossier berichteten Interaktions-p-Werte wurden mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells basierend auf dem Hazard Ratio ermittelt.

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 entsprechen den 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 durchgeführt, sofern die jeweiligen resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen und, bei binären Ereignissen, je Merkmal in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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 ist[12].

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]

[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, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

[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.

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.

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	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PAPILLON (CR108850)	ja	ja	laufend	ereignisgesteuert	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Kombination von Carboplatin und Pemetrexed
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 in Tabelle 4-6 entsprechen dem Stand vom 27.11.2024.

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**
Nicht zutreffend.	

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.

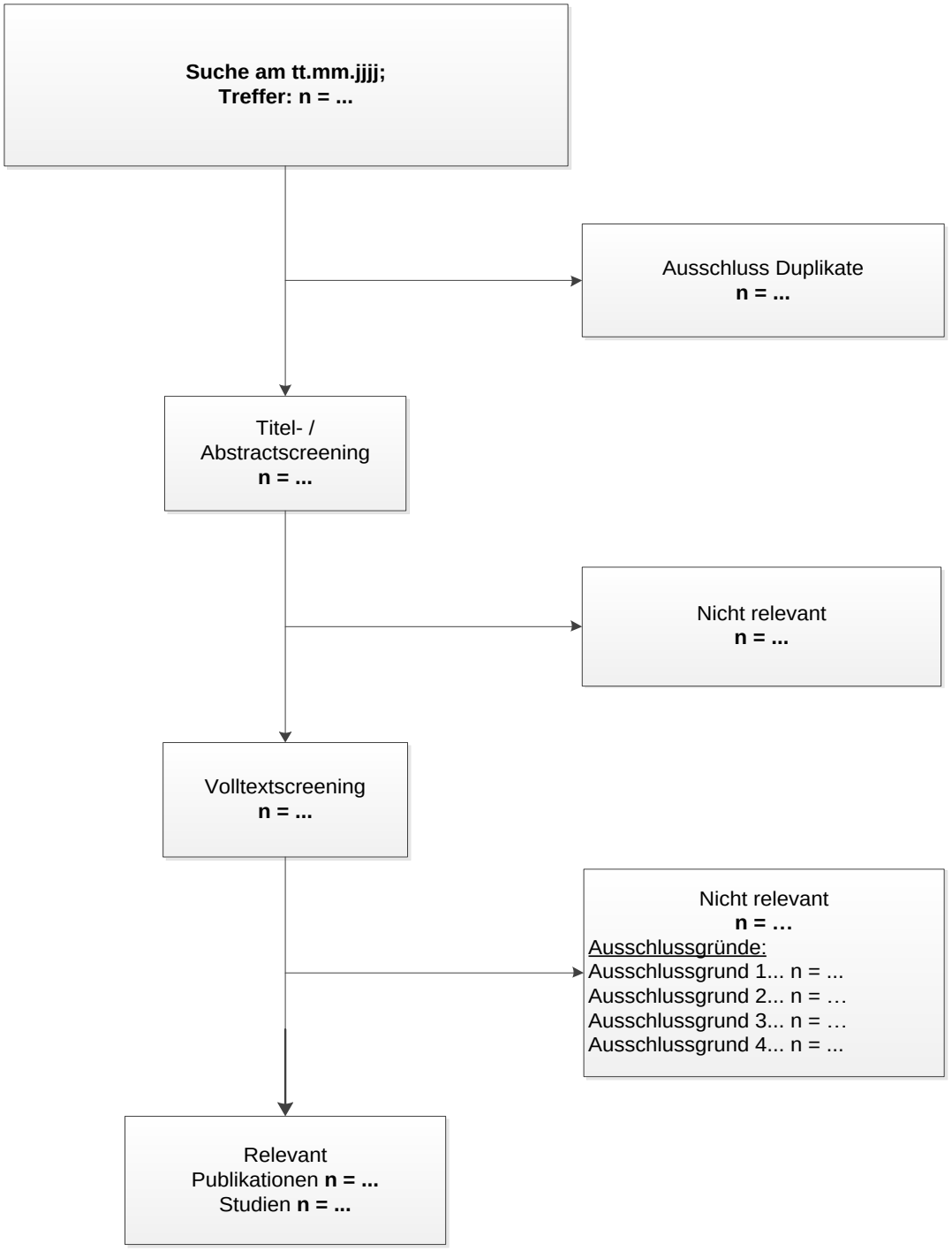


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

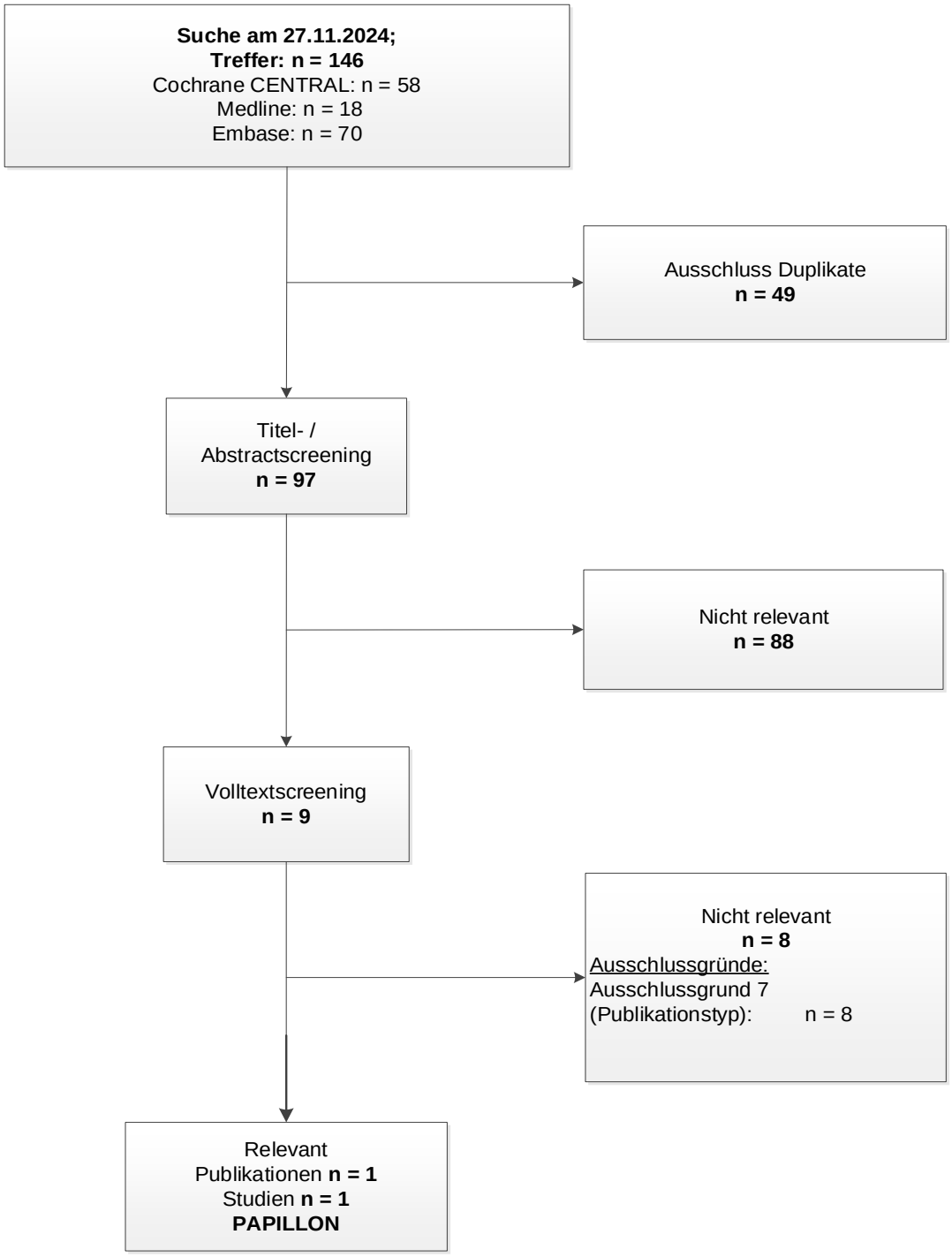


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane CENTRAL durchgeführt (Suchzeitpunkt: 27.11.2024). Die Suche nach Publikationen mit Amivantamab ergibt zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 146 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=49) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 97 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 88 Publikationen für die Bewertung im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 9 verbleibenden Publikationen werden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entspricht eine Publikation den vorgegebenen Anforderungen.

Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien gemäß der Fragestellung ergibt eine relevante Publikation, die sich auf die klinische Studie PAPILLON bezieht: Zhou et al 2023 (61) (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 pharmazeu-tischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
PAPILLON (CR108850)	Clinicaltrials.gov: NCT04538664 (62) EudraCT 2020-000633-40 (63) CTIS: 2023-506033-29-00 (64)	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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand vom 27.11.2024.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search und CTIS durchgeführt (Suchzeitpunkt: 27.11.2024). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Gemäß der 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 verzichtet werden (18). Die Studienregistersuche nach RCT mit Amivantamab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde (Tabelle 4-47). Die Studie PAPILLON wird in den Registern clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS identifiziert.

Durch die Suche im Arzneimittelinformationssystem AMIce und auf dem Suchportal der EMA werden keine Ergebnisberichte zur Studie PAPILLON 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/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
PAPILLON (CR108850)	**Vorgangsnummer 2022-01-015-D-788** Wortprotokoll (65)	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)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
keine	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PAPILLON (CR108850)	ja	ja	nein	ja (13)	ja (62-64)	ja (61, 65)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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 hinterlege

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**
PAPILLON	RCT, offen, zweiarmig, parallel, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins mutiertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs	<u>Arm A (n=153):</u> Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (ACP) <u>Arm B (n=155):</u> Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (CP)	**Screening-Phase** Bis zu 28 Tage vor Randomisierung **Behandlungsphase** Ereignisgesteuert (Behandlung ab Tag 1 des Zyklus 1 bis zur Visite am Behandlungsende (innerhalb 30 Tage nach letzter Dosis), Krankheitsprogression [a,b], Tod oder Studienabbruch [c] **Follow-Up Phase** Ab Visite zum Behandlungsende (max. 30 Tagen nach letzter Dosis) bis Studienende, Tod, Beendigung der Nachbeobachtungszeit oder bis zum Widerruf der Einwilligung.	**Ort** *Studienzentren* Patienten aus 131 Zentren aus 25 Ländern (Australien, Brasilien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Polen, Portugal, Republik Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereinigtes Königreich)	**Primärer Endpunkt** - Progressionsfreies Überleben (PFS) **Weitere Endpunkte** - Gesamtüberleben - Objektive Ansprechrate (ORR) - Dauer des Ansprechens (DOR) - Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (TTST) - Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie (PFS2) - Zeit bis zur symptomatischen Progression - EQ-5D-5L - EORTC QLQ-C30 - PROMIS-PF-8c - Verträglichkeit

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
				Optionale Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm [b,d,e] <u>Screening:</u> 28 Tage vor erster Amivantamab Dosis <u>Behandlungsdauer:</u> 21-Tages Zyklus (Amivantamab Monotherapie) **1. Datenschnitt** 3. Mai 2023	**Zeitraum** *Start der Studie 02.12.2020* (erster gescreenter Patient) Studie laufend	

a: Die Fortsetzung der Studienbehandlung nach Progress ist zulässig, sofern dies von der medizinischen Überwachungsstelle genehmigt wurde.
b: Studienteilnehmer in Arm B ist es gestattet nach Progress in eine Amivantamab Monotherapie überführt zu werden (optionale Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm).
c: Studienteilnehmer, die die zugewiesene Studienbehandlung abbrechen, werden im Hinblick auf die nachfolgende Therapie, den Krankheitsstatus und Überleben in der Nachbeobachtungsphase erfasst.
d: Nicht randomisiert oder kontrollierte Phase.
e: Teilnehmer an der optionalen Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm durften die Behandlung mit Amivantamab nicht früher als 21 Tage oder später als 90 Tage nach der letzten Chemotherapie beginnen, unabhängig vom Zeitpunkt der Progression.

Abkürzungen: ACP: Amivantamab+Carboplatin-Pemetrexed; CP: Carboplatin-Pemetrexed; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, MySIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; N: Anzahl Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben in der zweiten Therapielinie; PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomized Controlled Trial

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

Studie	**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed**	**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PAPILLON (CR108850)	**Behandlungsphase:** Beginn der Studienbehandlung innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung **Pemetrexed** *Zyklus 1+ (21 Tage)* [a]: 500 mg/m^2 i.v. (+Vitaminergänzung) an Tag 1 jedes Zyklus **Carboplatin** *Zyklus 1-4 (21 Tage):* 5 mg/ml pro Minute (AUC 5)[b] i.v. an Tag 1 der Zyklen 1-4 **Amivantamab** *Zyklus 1 (21 Tage):* 350 mg i.v. Tag 1; 1.050 mg i.v. (1.400 mg i.v. bei ≥80 kg) Tag 2; 1.400 mg i.v. (1.750 mg i.v. bei ≥80 kg) Tag 8, 15 *Zyklus 2 (21 Tage):* 1.400 mg i.v. (1.750 mg i.v. bei ≥80 kg) Tag 1 *Zyklus 3+ (21 Tage):* 1.750 mg i.v. (2100 mg i.v. bei ≥80 kg) Tag 1	**Behandlungsphase:** Beginn der Studienbehandlung innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung **Pemetrexed** *Zyklus 1+ (21 Tage)* [a]: 500 mg/m^2 i.v. (+Vitaminergänzung) an Tag 1 jedes Zyklus **Carboplatin** *Zyklus 1-4 (21 Tage):* 5 mg/ml pro Minute (AUC 5)[b] i.v. an Tag 1 der Zyklen 1-4 **Optionale Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm** **Amivantamab** Studienteilnehmer in Arm B ist es gestattet nach Progress in eine Amivantamab Monotherapie überführt zu werden. Behandlungsbeginn zwischen 21 und 90 Tagen nach Ende der Chemotherapie *Zyklus 1 (21 Tage):* 1.400 mg i.v. (1.750 mg i.v. bei ≥80 kg) an Tag 1, 8, 15	**Prämedikation** **Prämedikation vor der Gabe von Pemetrexed** • Folsäure 350-1.000 µg p.o., täglich von 7 Tagen vor der ersten Pemetrexed-Dosis bis 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis • Vitamin B12 1.000 µg intramuskulär, eine Dosis innerhalb von 7 Tagen nach Zyklus 1 Tag 1, dann alle 3 Zyklen. • Kortikosteroid *Dexamethason (oder ein Äquivalent)* 4 mg p.o. 2x/Tag, 1 Tag vor und 1 Tag nach jeder Pemetrexed-Dosis **Prämedikation vor der Injektion von Amivantamab** **Erforderlich[c,d]:** • Glukokortikoid *Dexamethason* Zyklus 1 Tag 1 20mg i.v. 45-60 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe; Zyklus 1 Tag 2 10 mg i.v. oder Methylprednisolon 40 mg i.v., 45-60 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe • Antihistaminikum *Diphenhydramine* (*oder ein Äquivalent)* 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

Studie	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
		Zyklus 2 (21 Tage): 1.400 mg i.v. (1.750 mg i.v. bei ≥80 kg) an Tag 1 *Zyklus 3+ (21 Tage):* 1.750 mg i.v. (2100 mg i.v. bei ≥80 kg) an Tag 1	• <u>Fiebersenkendes Mittel</u> ab Zyklus 1 *Paracetamol (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 **Optional[c]:** • <u>Glukokortikoid</u>[e] Zyklus 1 Tag 8 und darüber hinaus *Dexamethason* 10 mg i.v. oder *Methylprednisolon* 40 mg i.v., 45-60 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 8-16 mg i.v. oder p.o., 15-30 Minuten vor jeder Amivantamab Gabe **<u>Postmedikation</u>** **Postmedikation nach der Amivantamab-Infusion[c,f]** *Nach der Infusion können optionale Medikamente verschrieben und bis zu 48 Stunden nach der Infusion eingenommen werden (sofern klinisch angezeigt und nach Ermessen des Prüfarztes).* • *Dexamethason (oder ein Äquivalent eines langwirksamen Kortikosteroids als Ersatz)* 8-16 mg i.v. oder p.o.

Studie	**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed**	**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			• *Diphenhydramin (oder äquivalentes Antihistaminikum)* 25-50 mg i.v. oder p.o. • *Paracetamol (Acetaminophen)* 650-1000 mg i.v. oder p.o. • *Meperidin* 25-100 mg i.v. • *Ondansetron (oder äquivalentes Antiemetikum)* 8-16 mg i.v. oder 8 mg p.o

a: Zyklus 1-4 in Kombination mit Carboplatin, danach als Monotherapie bis Progress.
b: Maximal 750 mg
c: 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.
d: Teilnehmer, für die erforderliche Medikamente kontraindiziert sind, sollten mit ihrem Studienarzt alternative Medikamente Arzt erkundigen. Wenn alternative Medikamente für die oben genannten Zwecke nicht geeignet sind, sind die Teilnehmer nicht verpflichtet, die entsprechenden Medikamente einzunehmen.
e: Ab Tag 8 des Zyklus 1 können vor der Verabreichung von Amivantamab optional Steroide verabreicht werden, wenn dies klinisch angezeigt ist für Teilnehmer, bei denen eine infusionsbedingte Reaktion an Zyklus 1 Tag 1 oder Zyklus 1 Tag 2 auftrat.
f: Optionale Medikamente können je nach klinischer Indikation prophylaktisch eingesetzt werden.

Abkürzungen: ACP: Amivantamab+Carboplatin-Pemetrexed; CP: Carboplatin-Pemetrexed; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; i.v. Intravenös, kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p.o: peroral

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

Analysepopulation / Merkmal	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	Gesamt
Demographische Charakteristika			
Alter in Jahren			
N	153	155	308
<65	97 (63,4%)	92 (59,4%)	189 (61,4%)
≥65	56 (36,6%)	63 (40,6%)	119 (38,6%)
N	153	155	308
<75	141 (92,2%)	140 (90,3%)	281 (91,2%)
≥75	12 (7,8%)	15 (9,7%)	27 (8,8%)
N	153	155	308
Mittelwert (SD)	59,29 (11,916)	60 (12,011)	59,65 (11,95)
Median	61,0	62,0	62,0
Range	(27; 86)	(30; 92)	(27; 92)
Geschlecht			
N	153	155	308
Männlich	68 (44,4%)	62 (40%)	130 (42,2%)
Weiblich	85 (55,6%)	93 (60%)	178 (57,8%)
Gewicht			
N	153	155	308
<80	132 (86,3%)	128 (82,6%)	260 (84,4%)
≥80	21 (13,7%)	27 (17,4%)	48 (15,6%)
N	153	155	308
Mittelwert (SD)	63,78 (14,639)	67,7 (14,017)	65,75 (14,44)
Median	61,8	66,5	65,0
Range	(39; 126,8)	(36,5; 112)	(36,5; 126,8)
Größe			
N	153	155	308
Mittelwert (SD)	163,75 (9,442)	164,4 (8,756)	164,08 (9,095)
Median	163,0	164,0	163,8
Range	(146,2; 191)	(145; 185)	(145; 191)

Analysepopulation / Merkmal	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	Gesamt
BMI			
N	153	155	308
Mittelwert (SD)	23,63 (4,142)	24,99 (4,613)	24,31 (4,43)
Median	23,4	24,2	23,8
Range	(16; 38,8)	(15,6; 43,3)	(15,6; 43,3)
Abstammung			
N	153	155	308
Weiß	49 (32%)	60 (38,7%)	109 (35,4%)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,3%)	0 (0%)	2 (0,6%)
Asiatisch	97 (63,4%)	89 (57,4%)	186 (60,4%)
Multiple [a]	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,3%)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (0,7%)	2 (1,3%)	3 (1%)
Unbekannt [b]	3 (2%)	4 (2,6%)	7 (2,3%)
N	153	155	308
Asiatisch	97 (63,4%)	89 (57,4%)	186 (60,4%)
Nicht asiatisch	53 (34,6%)	62 (40%)	115 (37,3%)
Unbekannt [b]	3 (2%)	4 (2,6%)	7 (2,3%)
N	153	155	308
Hispanisch oder lateinamerikanisch	13 (8,5%)	9 (5,8%)	22 (7,1%)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	137 (89,5%)	145 (93,5%)	282 (91,6%)
Unbekannt [b]	3 (2%)	1 (0,6%)	4 (1,3%)
ECOG-Status zur Baseline			
N	153	155	308
0	54 (35,3%)	55 (35,5%)	109 (35,4%)
1	99 (64,7%)	100 (64,5%)	199 (64,6%)
Erkrankungsspezifische Charakteristika			
Zeit seit der initialen Lungenkrebsdiagnose (Monate)			
N	153	155	308
Mittelwert (SD)	5,89 (14,525)	8,49 (18,092)	7,2 (16,442)
Median	1,8	1,8	1,8
Range	(0,5; 80,8)	(0,6; 95,9)	(0,5; 95,9)

Analysepopulation / Merkmal	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	Gesamt
Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung (Monate)			
N	151	154	305
Mittelwert (SD)	2,23 (3,799)	2,29 (3,088)	2,26 (3,452)
Median	1,5	1,6	1,5
Range	(0,2; 40)	(0,3; 30,7)	(0,2; 40)
Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zur initialen Diagnose			
N	153	155	308
Adenokarzinom	151 (98,7%)	153 (98,7%)	304 (98,7%)
Großzelliges Karzinom	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (0,3%)
Andere	2 (1,3%)	1 (0,6%)	3 (1%)
Histologischer Grad zur initialen Diagnose			
N	146	142	288
Moderat differenziert	27 (18,5%)	27 (19%)	54 (18,8%)
Schlecht differenziert	24 (16,4%)	17 (12%)	41 (14,2%)
Gut differenziert	11 (7,5%)	8 (5,6%)	19 (6,6%)
Andere	84 (57,5%)	90 (63,4%)	174 (60,4%)
Krebsstadium zur initialen Diagnose			
N	153	149	302
IA	2 (1,3%)	4 (2,7%)	6 (2%)
IB	4 (2,6%)	6 (4%)	10 (3,3%)
IIA	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (0,3%)
IIB	1 (0,7%)	5 (3,4%)	6 (2%)
IIIA	5 (3,3%)	5 (3,4%)	10 (3,3%)
IIIB	7 (4,6%)	5 (3,4%)	12 (4%)
IIIC	1 (0,7%)	2 (1,3%)	3 (1%)
IVA	62 (40,5%)	54 (36,2%)	116 (38,4%)
IVB	71 (46,4%)	67 (45%)	138 (45,7%)

Analysepopulation / Merkmal	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	Gesamt
Histologischer Grad zum Screening			
N	145	143	288
Moderat differenziert	26 (17,9%)	28 (19,6%)	54 (18,8%)
Schlecht differenziert	27 (18,6%)	16 (11,2%)	43 (14,9%)
Gut differenziert	11 (7,6%)	11 (7,7%)	22 (7,6%)
Andere [c]	81 (55,9%)	88 (61,5%)	169 (58,7%)
Krebsstadium zum Screening			
N	153	155	308
IIIB	3 (2%)	0 (0%)	3 (1%)
IIIC	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,3%)
IVA	67 (43,8%)	70 (45,2%)	137 (44,5%)
IVB	82 (53,6%)	85 (54,8%)	167 (54,2%)
Lokalisation von Metastasen zum Screening			
N	151	153	304
Knochen [d]	71 (47%)	80 (52,3%)	151 (49,7%)
Leber [d]	18 (11,9%)	31 (20,3%)	49 (16,1%)
Gehirn [d]	35 (23,2%)	36 (23,5%)	71 (23,4%)
Lymphknoten [d]	102 (67,5%)	114 (74,5%)	216 (71,1%)
Nebennierendrüse [d]	10 (6,6%)	19 (12,4%)	29 (9,5%)
Lunge [d]	113 (74,8%)	120 (78,4%)	233 (76,6%)
Andere [d]	71 (47%)	64 (41,8%)	135 (44,4%)
Multiple [d]	132 (87,4%)	137 (89,5%)	269 (88,5%)
Medizinische Vorgeschichte			
Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI			
N	153	155	308
Nein	152 (99,3%)	152 (98,1%)	304 (98,7%)
Ja [e]	1 (0,7%)	3 (1,9%)	4 (1,3%)
Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher			
N	153	155	308
Nein	88 (57,5%)	91 (58,7%)	179 (58,1%)
Ja	65 (42,5%)	64 (41,3%)	129 (41,9%)

Analysepopulation / Merkmal	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	Gesamt
Anzahl der vorherigen systemischen Behandlungen ab dem frühen Behandlungsstadium			
N	153	155	308
Mittelwert (SD)	0,05 (0,223)	0,1 (0,318)	0,07 (0,275)
Median	0,0	0,0	0,0
Range	(0; 1)	(0; 2)	(0; 2)
Vorherige Therapien ab dem frühen Behandlungsstadium			
N	153	155	308
Vorherige systemische Therapie	8 (5,2%)	14 (9%)	22 (7,1%)
Vorherige Radiotherapie	48 (31,4%)	59 (38,1%)	107 (34,7%)
Vorherige Operationen oder Prozeduren im Zusammenhang mit der Krebserkrankung [f]	153 (100%)	155 (100%)	308 (100%)
Vorherige adjuvante Therapie	7 (4,6%)	12 (7,7%)	19 (6,2%)
Vorherige neo-adjuvante Therapie	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,3%)
Palliativ [g,h]	1 (0,7%)	3 (1,9%)	4 (1,3%)

a: Umfasst eine Person, die Schwarz oder Afroamerikanisch und Weiß ausgewählt hat.
b: In einigen Regionen ist die Meldung der Abstammung nicht erforderlich.
c: Sonstige umfasst unbekannten Histologiegrad.
d: Probanden können in mehr als einer Kategorie gezählt werden.
e: Das Protokoll ließ eine vorherige TKI-Therapie zu, wenn bestimmte Kriterien gemäß Ausschlusskriterium 1 erfüllt waren.
f: Zu den früheren krebsbedingten Operationen gehören auch Tumorbiopsien, die zur Diagnose durchgeführt wurden.
g: Palliativ wurde im eCRF als kurative/palliative/sonstige Absicht erfasst.
h: Ein Patient erhielt sowohl eine adjuvante als auch eine palliative Therapie.
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SD: Standardabweichung
Quelle: (66)

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

Die Studie PAPILLON ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed bei erwachsenen Patienten mit behandlungsnaivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Ins Mutationen.

Die Randomisierung erfolgt mittels zufällig permutierter Blöcke in einem 1:1-Verhältnis und wird nach dem ECOG-Leistungsstatus (0 oder 1), Hirnmetastasen in der Anamnese (ja oder nein) und vorherige EGFR-TKI-Behandlung (ja oder nein) stratifiziert. Die Randomisierungssequenz wird durch eine Computer-generierte Randomisierungsliste erstellt. Hierzu wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt und somit eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In die Studie PAPILLON wurden insgesamt 308 Patienten randomisiert, davon 153 im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed und 155 im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit behandlungsnaivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Ins Mutationen.

Hieraus resultiert folgende von der EMA am 27.06.2024 vergebene Zulassung:
„Rybrevant® in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist indiziert zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)“.

Der Studienkomparator Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed stellt eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Ab dem 1. Amendment des Studienprotokolls durften Patienten eingeschlossen werden, die zuvor eine Monotherapie mit einem EGFR-TKI als Nicht-Standard-Erstlinientherapie erhalten hatten, wenn die Behandlungsdauer nicht länger als acht Wochen war, kein Ansprechen auf die Therapie dokumentiert wurde, die damit verbundenen Toxizitäten abgeklungen waren und die Therapie mindestens zwei Wochen oder vier Halbwertszeiten vor der Randomisierung abgesetzt wurde. Vier der insgesamt 308 Patienten haben vor dem Einschluss eine solche Behandlung erhalten. Davon ist ein Patient im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed und drei Patienten im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Der Patient im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed hatte zum Zeitpunkt des Datenschnittes eine Progression erlitten und war verstorben. Von den drei Patienten im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed hatten zwei eine Progression erlitten und einer war verstorben. Auf Grund der kleinen Anzahl an eingeschlossenen Patienten in der Kategorie „Ja“ wird dies nicht als Subgruppe ausgewertet. Da es sich um weniger als 1,5% der Studienpopulation handelt wird nicht davon ausgegangen, dass durch den Einschluss dieser Patienten relevante Unsicherheiten für die Aussagesicherheit der Studie entstehen.

Intervention

In der Studie PAPILLON erfolgt die Gabe der Intervention im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed innerhalb von drei Tagen nach Randomisierung entsprechend der im Folgenden dargestellten Verabreichung:

Pemetrexed

Die Gabe von Pemetrexed erfolgt an Tag 1 der Zyklen 1 bis 4 (21 Tage) in einer Dosierung von 500 mg/m^2 (+Vitaminergänzung) und dann als Erhaltungsmonotherapie bis zur Krankheitsprogression.

Carboplatin

Die Gabe von Carboplatin erfolgt an Tag 1 der Zyklen 1 bis 4 (21 Tage) in einer Dosierung von 5 mg/ml pro Minute (AUC 5), maximal 750 mg.

Amivantamab

Die Gabe von Amivantamab erfolgt intravenös in Zyklus 1 (21 Tage) an den Tagen 1, 2, 8 und 15 mit einer Dosierung von 350 mg i.v. an Tag 1, 1.050 mg i.v. an Tag 2 (1.400 mg i.v. bei Studienteilnehmern mit einem Körpergewicht ≥80 kg) und 1.400 mg i.v. an Tag 8 und 15 (1.750 mg i.v. bei Studienteilnehmern mit einem Körpergewicht ≥80 kg). Die Gabe in Zyklus 2 erfolgt an Tag 1 mit einer Dosierung von 1.400 mg i.v. (1.750 mg i.v. bei Studienteilnehmern mit einem Körpergewicht ≥80 kg) und ab Zyklus 3 mit einer Dosierung von 1.750 mg i.v. (2100 mg i.v. bei Studienteilnehmern mit einem Körpergewicht ≥80 kg).

4.3.1.2.1.3 Vergleichstherapien

In der Studie PAPILLON erfolgt die Gabe der Intervention im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed innerhalb von drei Tagen nach Randomisierung entsprechend der im Folgenden dargestellten Verabreichung:

Pemetrexed

Die Gabe von Pemetrexed erfolgt an Tag 1 der Zyklen 1 bis 4 (21 Tage) in einer Dosierung von 500 mg/m^2 (+Vitaminergänzung) und dann als Erhaltungsmonotherapie bis zur Krankheitsprogression.

Carboplatin

Die Gabe von Carboplatin erfolgt an Tag 1 der Zyklen 1 bis 4 (21 Tage) in einer Dosierung von 5 mg/ml pro Minute (AUC 5), maximal 750 mg.

Nach dem Fortschreiten der Erkrankung (bestätigt durch das BICR, Blinded Independent Central Review) erhalten die in Frage kommenden Teilnehmer aus dem Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed die Möglichkeit an einer optionalen Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm teilzunehmen, in der sie eine Amivantamab-Monotherapie nach demselben Dosierungsschema und -plan erhalten wie im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

4.3.1.2.1.4 Dauer der Studie

Die Studie umfasst eine Screening-Phase, eine Behandlungsphase und eine Nachbeobachtungsphase. Das Screening der Patienten erfolgt innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. Nach erfolgreichem Screening werden die Patienten in die beiden Studienarme randomisiert.

Die Behandlungsdauer erstreckt sich für den Behandlungs- und Kontrollarm in Form von 21-Tage-Zyklen von Zyklus 1 Tag 1 und dauert bis zur Visite zum Behandlungsende (etwa 30 Tage nach Absetzen der Studienbehandlung) oder bis zum Therapieabbruch aufgrund einer dokumentierten oder radiologische Krankheitsprogression nach RECIST v1.1, dem Tod oder eines Studienabbruchs aus anderen Gründen.

Teilnehmer in Arm B mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach RECIST v1.1, das durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR) bestätigt wurde, können auf eine Amivantamab-Monotherapie umgestellt werden (optionale Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm). Diese Phase wird in den Studiendokumenten als „Crossover-Phase“ bezeichnet. Da wie beschrieben nur Patienten nach einem Progress Amivantamab als Monotherapie erhalten können, entspricht dies nicht dem Vorgehen in einer „Crossover-Studie“ (67). Um Missverständnissen vorzubeugen wird die Bezeichnung „Crossover“ in diesem Dossier daher nicht verwendet.

Teilnehmer, die die ihnen zugewiesene Studienbehandlung aus irgendeinem Grund abbrechen, werden in der Follow-Up-Phase hinsichtlich der weiteren Therapie, des Krankheitsstatus und des Überlebens verfolgt. Diese Phase beginnt nach der Visite zum Behandlungsende und dauert bis zum Ende der Studie (letzte planmäßige Beurteilung der Studie, die im Zeitplan der Aktivitäten aufgeführt ist), bis zum Tod, bis zum Lost to Follow-Up oder bis zum Widerruf der Einwilligung, je nachdem, was zuerst eintritt. In dieser Phase finden etwa alle zwölf Wochen Kontrollbesuche (oder telefonischer Kontakt) statt.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse zum PFS erfolgt, sobald etwa 200 PFS-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen eingetreten sind. Die Aufsetzung der Studie erfolgte mit der Intention eine 90%ige Power zu erhalten, um mit einem Log-Rank-Test (zweiseitig, alpha=0,05) eine Risikoreduktion von 37,5% für das Progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed nachzuweisen (HR: 0,625; Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed).

Eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens ist geplant, wenn schätzungsweise 85 Todesfälle eingetreten sind. Die finale Wirksamkeitsanalyse zum Gesamtüberleben wird auf der Grundlage reiferer OS-Daten durchgeführt, d. h. etwa 48 Monate nach der Randomisierung des ersten Teilnehmers, wenn insgesamt etwa 210 Todesfälle zu erwarten sind. Das Ende der Studie wird als der Zeitpunkt betrachtet, an dem die letzte geplante Studienaktivität für den letzten Patienten in der Studie durchgeführt wird. Patienten, die zu dem Zeitpunkt des Studienendes weiterhin die Studienmedikation erhalten oder im Follow-Up sind, werden weiterhin beobachtet und ihre Daten in einem abschließenden CSR-Addendum (Clinical Study Report) berichtet.

Nach der primären Analyse der Wirksamkeit haben Teilnehmer die Möglichkeit die Behandlung in einer Open-Label-Extensionsphase (OLE), bis zur abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens, fortzusetzen. Der Zweck der OLE-Phase besteht darin, den Studienteilnehmern weiterhin Zugang zur Studienbehandlung zu gewähren und bei gleichzeitiger Entlastung der Studienteilnehmer Daten von klinischer Relevanz zu sammeln.

Nach der finalen Analyse des Gesamtüberlebens können Teilnehmer, die während der OLE-Phase weiterhin von der/den Studienbehandlung(en) profitieren, gemäß der Einschätzung ihres Prüfarztes, weiterhin Zugang zu Studienbehandlung(en) erhalten, indem sie in eine Langzeit-Extensionsphase (LTE) überführt werden. In dieser werden nur Daten über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und über die Behandlung der Studie erhoben. Die LTE-Phase endet, wenn alle Patienten die Studienbehandlung beendet oder abgebrochen haben, oder zwei Jahre nach der lokalen Zulassung der Studienmedikation für die vorliegende Indikation, je nachdem, was zuerst eintritt.

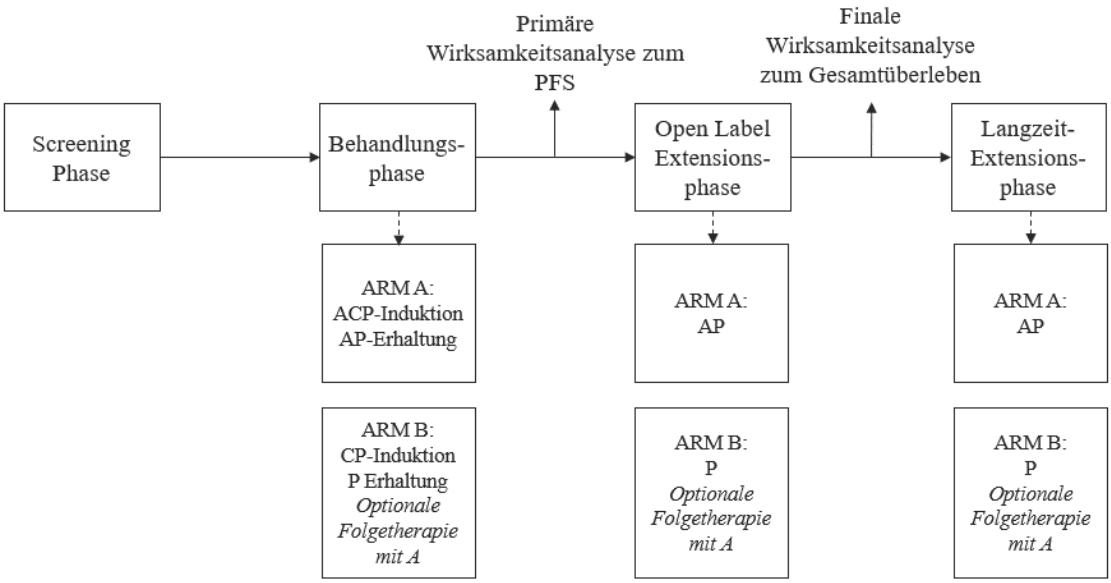


Abbildung 4-3: Schematischer Überblick der Studienphasen der Studie PAPILLON
Abkürzungen: A: Amivantamab; AP: Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed; ACP: Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed; CP: Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; P: Pemetrexed, PFS: Progressionsfreies Überleben

4.3.1.2.1.5 Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie PAPILLON beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum ab dem Screening des ersten Patienten am 02. Dezember 2020 bis zum Daten-Cutoff am 3. Mai 2023 (1. Datenschnitt). Der erste Datenschnitt stellt die im Protokoll präspezifizierte primäre Analyse für die Studie PAPILLON dar, die nach Eintritt von insgesamt 200 PFS-Ereignissen geplant war.

Auf Grund von regulatorischen Anfragen seitens der FDA wurden zwei weitere Daten-Updates durchgeführt. Eine Übersicht findet sich im Folgenden:

Tabelle 4-14: Übersicht über die Datenschnitte und Daten-Updates der Studie PAPILLON

Name	Datum	Grund für Durchführung	Länge des Follow-Up
1. Datenschnitt	03. Mai 2023	Präspezifizierung bei 200 PFS Events	14,9 Monate (OS) 8,6 Monate (Safety)
Day 120-Safety Update	03. August 2023	Anfrage durch die FDA	11,6 Monate (Safety)
OS-Update	31. Oktober 2023	Anfrage durch die FDA	20,9 Monate (OS)
Abkürzungen: FDA: Food and Drug Agency; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival			

Die für die FDA durchgeführten Datenschnitte enthalten ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben oder zur Sicherheit und Verträglichkeit. Diese bestätigen jeweils die Ergebnisse des präspezifizierten ersten Datenschnitts (68, 69).

Eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens ist geplant, wenn schätzungsweise 85 Todesfälle eingetreten sind. Die finale Wirksamkeitsanalyse zum Gesamtüberleben wird auf der Grundlage reiferer OS-Daten durchgeführt, d. h. etwa 48 Monate nach der Randomisierung des ersten Teilnehmers, wenn insgesamt etwa 210 Todesfälle zu erwarten sind.

4.3.1.2.1.6 Folgetherapien

In der Studie PAPILLON sind antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkung möglich und liegen im Ermessen des Prüfarztes. Das Studienprotokoll der Studie PAPILLON listet eine radiographische Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 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 (47). Die Weiterbehandlung mit einer Therapie, die für den Patienten weiterhin einen klinischen Nutzen bringt, ist im Vorliegenden Anwendungsgebiet, in dem es kaum wirksamen Alternativtherapien gibt (vergleiche Modul 3, Abschnitt 3.2.2) als adäquat anzusehen. Für Patienten im Kontrollarm ist es nach dem Abbruch der Chemotherapie möglich, eine Folgetherapie mit Amivantamab als Monotherapie zu erhalten, wenn sie die im Protokoll beschriebenen Einschlusskriterien für die Behandlung erfüllen. 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 PAPILLON nicht erfasst (27).

Zum ersten Datenschnitt am 03. Mai 2023 haben 83 Patienten (54,2%) im Interventionsarm und (84,5%) 131 Patienten im Kontrollarm die Studienmedikation abgebrochen. Dabei wurde für 43 Patienten im Interventionsarm und für 94 Patienten im Kontrollarm eine erste Folgetherapie dokumentiert (13).

Unter den dokumentierten ersten Folgetherapien erhielten die Patienten im Interventionsarm in etwa der Hälfte der Fälle Chemotherapie oder Immuntherapie-basierte Regime. Die anderen Patienten im Interventionsarm wurden unter anderem mit TKI-basierten Regimen im Rahmen klinischer Studien mit neuen Therapien behandelt. Im Kontrollarm wurde am häufigsten eine Monotherapie mit Amivantamab eingeleitet (71 Patienten). Weitere Therapien umfassen TKI-basierten Regime (überwiegend den für EGFR-Exon-20-Ins untersuchten TKI Mobocertinib), Chemotherapie und Immuntherapie-basierten Regime (13). Die dokumentierten Therapieregime spiegeln die Leitlinienempfehlungen in Deutschland wider, die neben der Behandlung mit Amivantamab, Chemotherapie und Immuntherapie-basierte Regimen auch den Einschluss in klinische Studien empfehlen (13, 26, 51).

4.3.1.2.1.7 Endpunkte

In der Studie PAPILLON ist als primärer Endpunkt das PFS definiert. Als weitere Endpunkte wurden patientenrelevante sowie klinisch relevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben, welche im vorliegenden Dossier umfassend dargestellt werden.

Primärer Endpunkt:

- Progressionsfreies Überleben

Sekundäre Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie
- Objektive Ansprechrate
- Dauer des Ansprechens
- Progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zur symptomatischen Progression
- EQ-5D 5L
- EORTC QLQ-C30
- PROMIS-PF-8c
- Verträglichkeit

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika

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

Die Studienteilnehmer der Studie PAPILLON des Arms mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed bzw. des Arms mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sind im Median 59,29 bzw. 60 Jahre alt. Ihr medianer BMI (Body-Mass-Index) liegt bei 23,4 bzw. 24,2. Bei dem überwiegenden Anteil der Studienteilnehmer liegt zur Baseline ein ECOG-Status von 1 vor (64,7% und 64,5%). Die initiale Diagnose der Lungenkrebserkrankung ist in beiden Studienarmen im Median 1,8 Monate vor der Erhebung zur Baseline gestellt worden. Fast alle Patienten (98,7% in beiden Armen) hatten zur initialen Diagnose ein Adenokarzinom. Die meisten Patienten wurden erst im Stadium IVA oder IVB mit der Lungenkrebserkrankung diagnostiziert. Zum Screening sind vier Patienten (2,7%) im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed und kein Patient im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed in Stadium IIIB oder IIIC. Alle anderen Patienten werden zum Zeitpunkt des Screenings in Stadium IVA oder Stadium IVB eingestuft. Die häufigste Lokalisation von Metastasen zum Screening ist für Patienten in beiden Studienarmen die Lunge (74,8% und 78,4%), gefolgt von Lymphknoten (67,5% und 74,5%) sowie Knochenmetastasen (47% und 52,3%). Bei 87,4% der Patienten im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed und 89,5% der Patienten im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed liegen Metastasen an multiplen Lokalisationen vor. Etwas mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten in beiden Armen hat weder in der Vergangenheit noch zur Baseline geraucht (57,5% und 58,7%). Ein Patient im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed und drei Patienten im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed haben vor dem Einschluss in die Studie eine Therapie mit einem EGFR-TKI erhalten. Etwa ein Drittel der Patienten hat vor dem Einschluss in die Studie eine Radiotherapie erhalten (31,4% und 38,1%). 94,8% im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed und 91% im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed haben vor dem Einschluss in die Studie noch keine systemische Therapie erhalten.

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Studie PAPILLON wird an 131 Zentren in 25 Ländern durchgeführt. Die teilnehmenden Länder sind Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Polen, Portugal, Republik Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika und das Vereinigte Königreich.

Den demographischen Charakteristika ist zu entnehmen, dass 35,4% der Studienteilnehmer weiß sind (32% im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, 38,7% im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed).

Es 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. In den Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3) weist die Subgruppe Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) vereinzelt signifikante p-Interaktionsterme auf. Bei keiner Subgruppe der Kategorien Mortalität oder Morbidität zeigt sich eine signifikante Interaktion. Es ist kein eindeutiges Muster zu erkennen, welches auf einen Effektunterschied hinweist. Daher 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 4-15: 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			
PAPILLON	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign.

Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines IWRS, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Stratifiziert wurde nach dem Vorliegen von Hirnmetastasen (ja, nein), dem ECOG-Status (0, 1) und der vorherigen Therapie mit einem EGFR-TKI (ja, nein). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Studienarm Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm A) oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (Arm B) randomisiert. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben erfolgte jedoch zusätzlich eine verblindete Bewertung durch das unabhängige Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC). Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wird eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung 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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial der Studie PAPILLON ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

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 4-16: 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	PROMIS-PF-8c	EQ-5D VAS	Tumoransprechen [a]	Progressionsfreies Überleben [a]	Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie [a]	Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie [a]	EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	UE
PAPILLON	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); PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c; 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. Jegliche unerwünschten Ereignisse,

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 4-17: Operationalisierung von *Gesamtüberleben*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	Das *Gesamtüberleben* wird in der Studie PAPILLON 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 Datenschnitt am 03. Mai 2023.
Abkürzungen: 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 4-18: 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
PAPILLON	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 PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung 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 4-19: Ergebnisse für *Gesamtüberleben (OS)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt und OS-Update

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed	
	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)						
1. Datenschnitt						
PAPILLON	28/153 (18,3%)	NA [NA; NA]	42/155 (27,1%)	24,38 [22,08; NA]	0,72 [0,44; 1,17] p=0,1794	0,1775
OS-Update [e]						
PAPILLON	40/153 (26,1%)	NE (28,32; NE)	52/155 (33,5%)	28,58 (24,38; NE)	0,76 [0,50; 1,14] p=0,1839	0,1825

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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.
d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
e: Regulatorisches OS-Update auf Anfrage der FDA zum 31. Oktober 2023 – unstratifizierte Analyse

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: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (18,3%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (27,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 24,38 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,72 [0,44; 1,17]; p=0,1794).

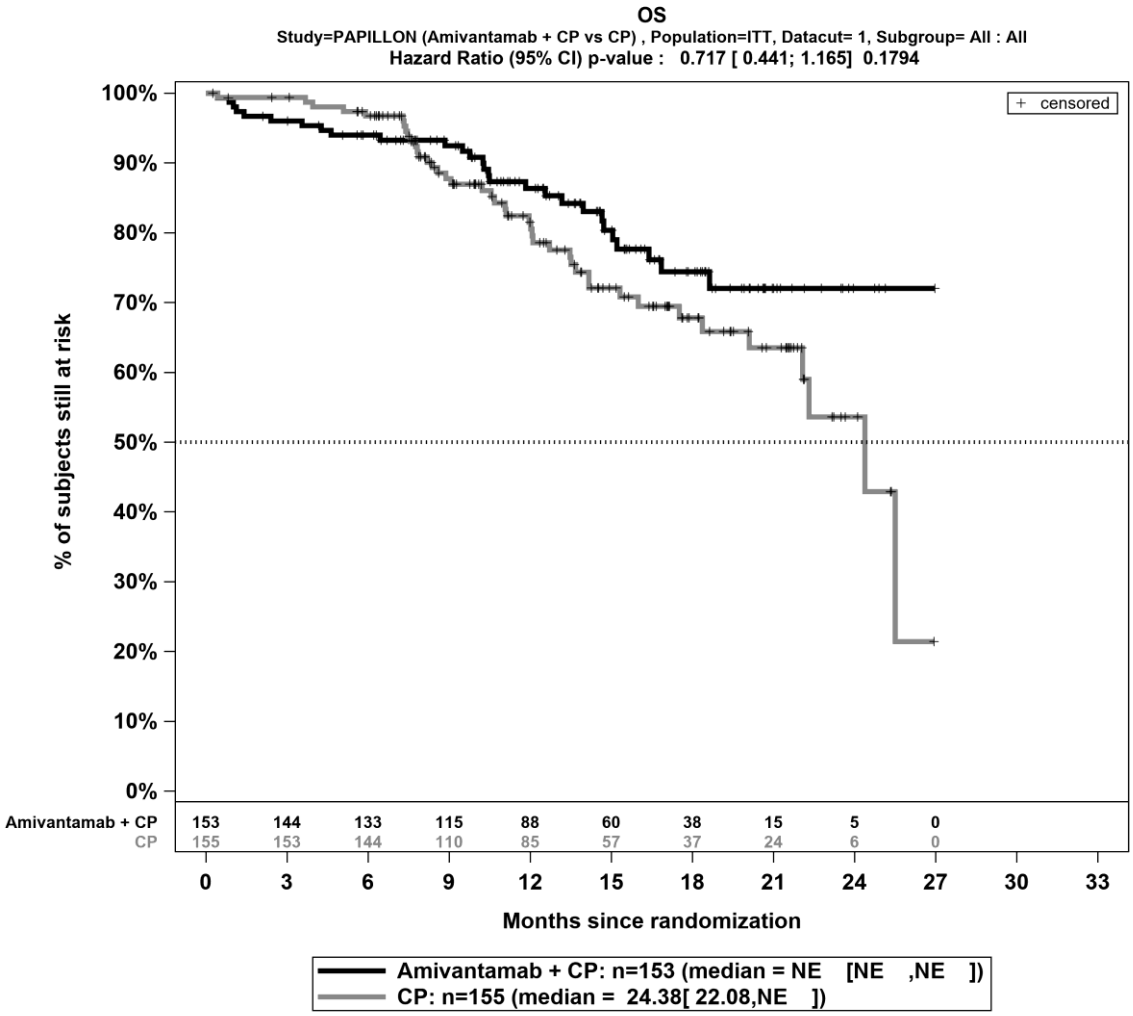


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Zum regulatorisch angeforderten OS-Update zeigen sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (33,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 28,6 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,76 [0,50; 1,14]; p=0,1825).

Sensitivitätsanalyse – Effekt von Amivantamab in der Erstlinientherapie

Um den bereits eingetretenen Effekt einer Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm zu berücksichtigen werden die Adjustierungsmethoden des *Inverse Probability of Censoring Weighting* (IPCW), der *Two-Stage Estimation* (TSE) und des *Rank Preserving Structural Failure Time Model* (RPSFTM) auf die Ergebnisse des 1. Datenschnittes angewandt. Die adjustierten Analysen wurden unstratifiziert durchgeführt. Wie Tabelle 4-20 zu entnehmen ist, zeigen die unterschiedlichen Adjustierungsmethoden insgesamt konsistente Ergebnisse: Bei Anwendung des IPCW, wird ein Hazard Ratio von 0,52 (95%-KI [0,28; 0,94]) erreicht. Das Ergebnis der TSE deckt sich mit den Ergebnissen des IPCW-Verfahrens, welches zu einem Hazard Ratio von 0,55 (95%-KI [0,31; 0,92]) führt. Auch bei Anwendung des RPSFTM Models zeigt sich ein numerischer Vorteil von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber dem Kontrollarm mit einem Hazard Ratio von 0,60 (95%-KI [0,32; 1,12]).

Tabelle 4-20: Ergebnisse des extrapolierten Effekts für das *Gesamtüberleben (OS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Methode	**HR [95% KI][a]**
1. Datenschnitt	
ITT	0,67 [0,42; 1,09]
IPCW	0,52 [0,28; 0,94]
TSE	0,55 [0,31; 0,92]
RPSFTM	0,60 [0,32; 1,12]
a: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells ITT: Intention To Treat; HR: Hazard Ratio; IPCW: Inverse Probability of Censoring Weighting; KI=Konfidenzintervall; RPFSTM: Rank Preserving Structural Failure Time Models; TSE: Two-Stage Estimation Quelle: (66)	

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 4-21: Operationalisierung von *Zeit bis zur symptomatischen Progression*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	Die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird in der Studie PAPILLON 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 Prüfarzt, 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 wird 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* <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 Datenschnitt am 03. Mai 2023.
Abkürzungen: 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 4-22: 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
PAPILLON	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT*:* Intention to treat; PFS: *Progressionsfreies Überleben*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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 Prüfärzte 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 4-23: Ergebnisse für *Zeit bis zur symptomatischen Progression* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie/ Sensitivitäts-analyse	**Amivantamab+ Carboplatin +Pemetrexed**		**Carboplatin+ Pemetrexed**		**Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed**	
	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]	32/153 (20,9%)	NA [22,83; NA]	51/155 (32,9%)	NA [19,58; NA]	0,60 [0,38; 0,93] p=0,0234	0,0218
Sensitivitäts-Analyse (Tod als Ereignis)[f]	45/153 (29,4%)	NA [18,63; NA]	64/155 (41,3%)	20,07 [13,11; NA]	0,67 [0,46; 0,98] p=0,0403	0,0388

Studie/ Sensitivitäts-analyse	Amivantamab+ Carboplatin +Pemetrexed		Carboplatin+ Pemetrexed		Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed	
	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]
Ergänzende Analysen zu Einzelkomponenten						
Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie						
Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)[e]	12/53 (7,8%)	NA [NA; NA]	11/155 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,49; 2,53] p=0,7920	0,7917
Sensitivitäts-Analyse (Tod als Ereignis)[f]	34/153 (22,2%)	NA [NA; NA]	45/155 (29,0%)	24,38 [22,1; NA]	0,8 [0,51; 1,26] p=0,3452	0,3442
Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention						
Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)[e]	29/153 (19,0%)	NA [22,83; NA]	48/155 (31,0%)	NA [20,07; NA]	0,58 [0,36; 0,92] p=0,0195	0,0179
Sensitivitäts-Analyse (Tod als Ereignis)[f]	45/153 (29,4%)	NA [18,63; NA]	63/155 (40,6%)	22,08 [14,16; NA]	0,68 [0,46; 0,99] p=0,0496	0,0480

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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.
d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind ECOG-Status (0 oder 1) 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; vs.: versus.
Quelle: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (20,9%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (32,9%). 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 [0,38; 0,93]; p=0,0234).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (29,4%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (41,3%). 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 (0,67 [0,46; 0,98]; p=0,0403).

Es werden ergänzend Analysen zu den Einzelkomponenten des Endpunkts dargestellt.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse der Einzelkomponente *Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* im Behandlungsarm zwölf Ereignisse (7,8%) und im Kontrollarm elf Ereignisse (7,1%). 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 (1,12 [0,49; 2,53]; p=0,7920).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse der Einzelkomponente *Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (29,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt im Kontrollarm 24,38 Monate. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,8 [0,51; 1,26]; p=0,3452).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse der Einzelkomponente *Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (19,0%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (31,0%). 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 (0,58 [0,36; 0,92]; p=0,0195).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse der Einzelkomponente *Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (29,4%) und im Kontrollarm 63 Ereignisse (40,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt im Kontrollarm 22,08 Monate. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,68 [0,46; 0,99]; p=0,0496).

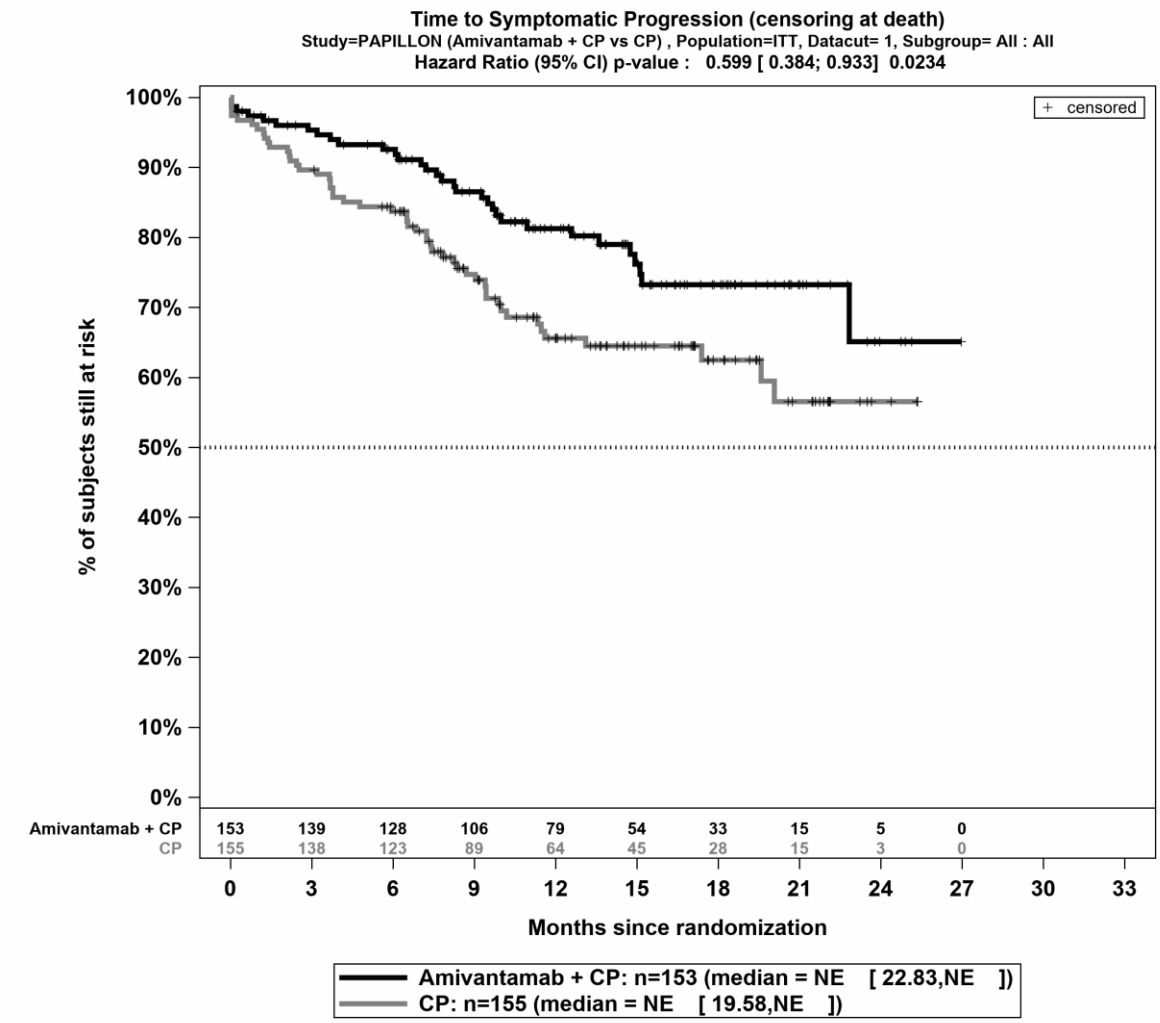


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

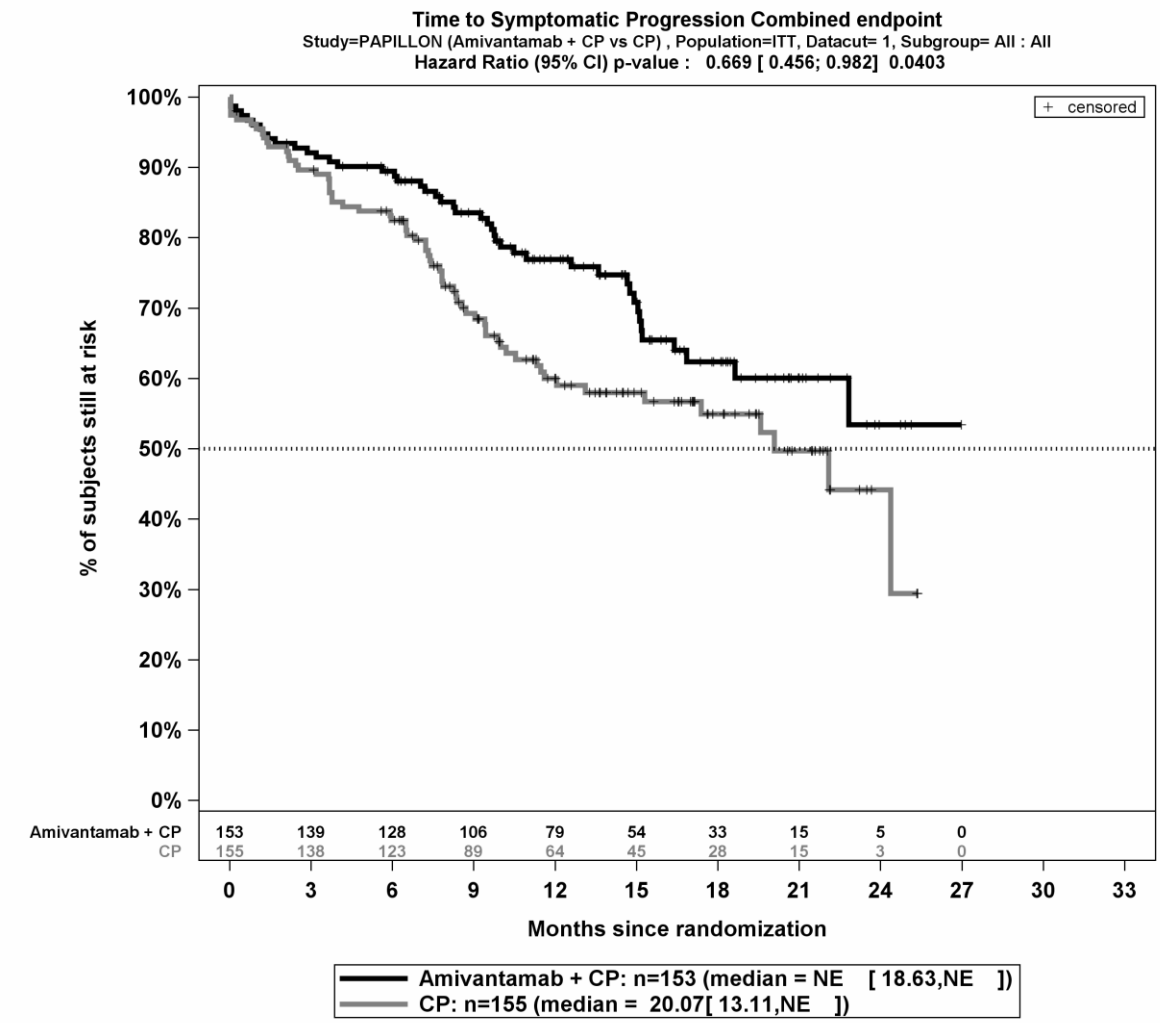


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

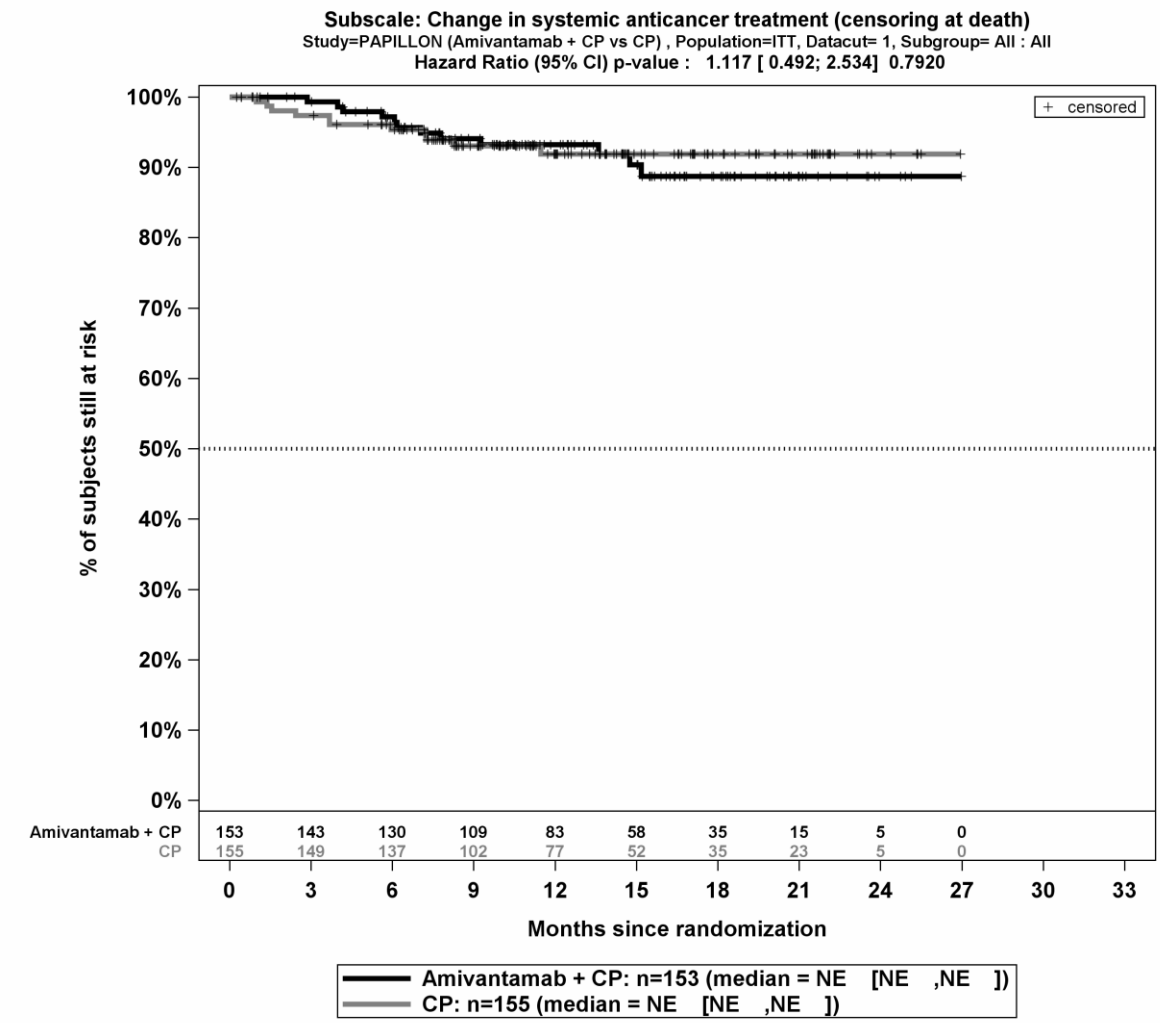


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

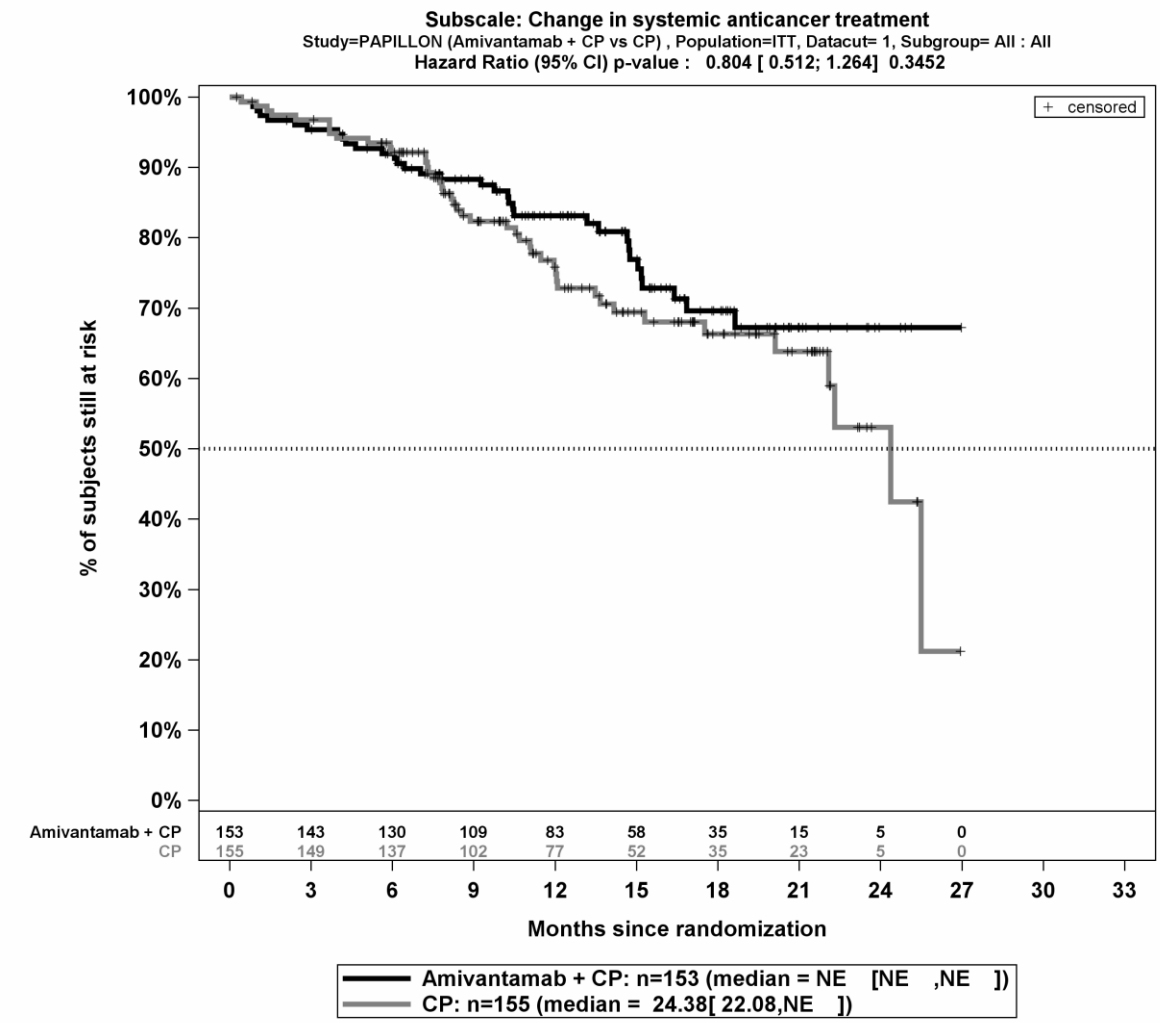


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

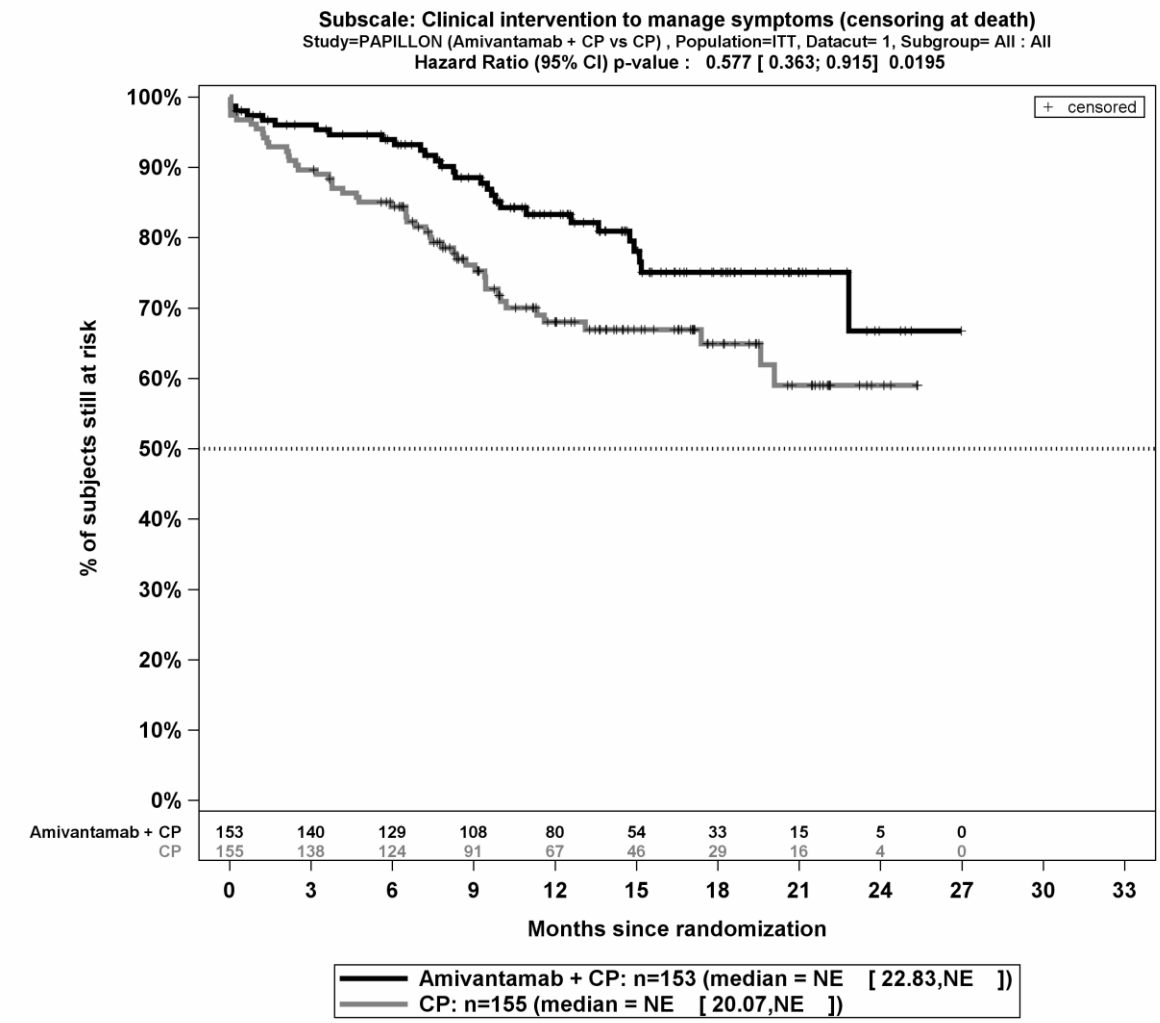


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention - Hauptanalyse (Zensierung bei Tod)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

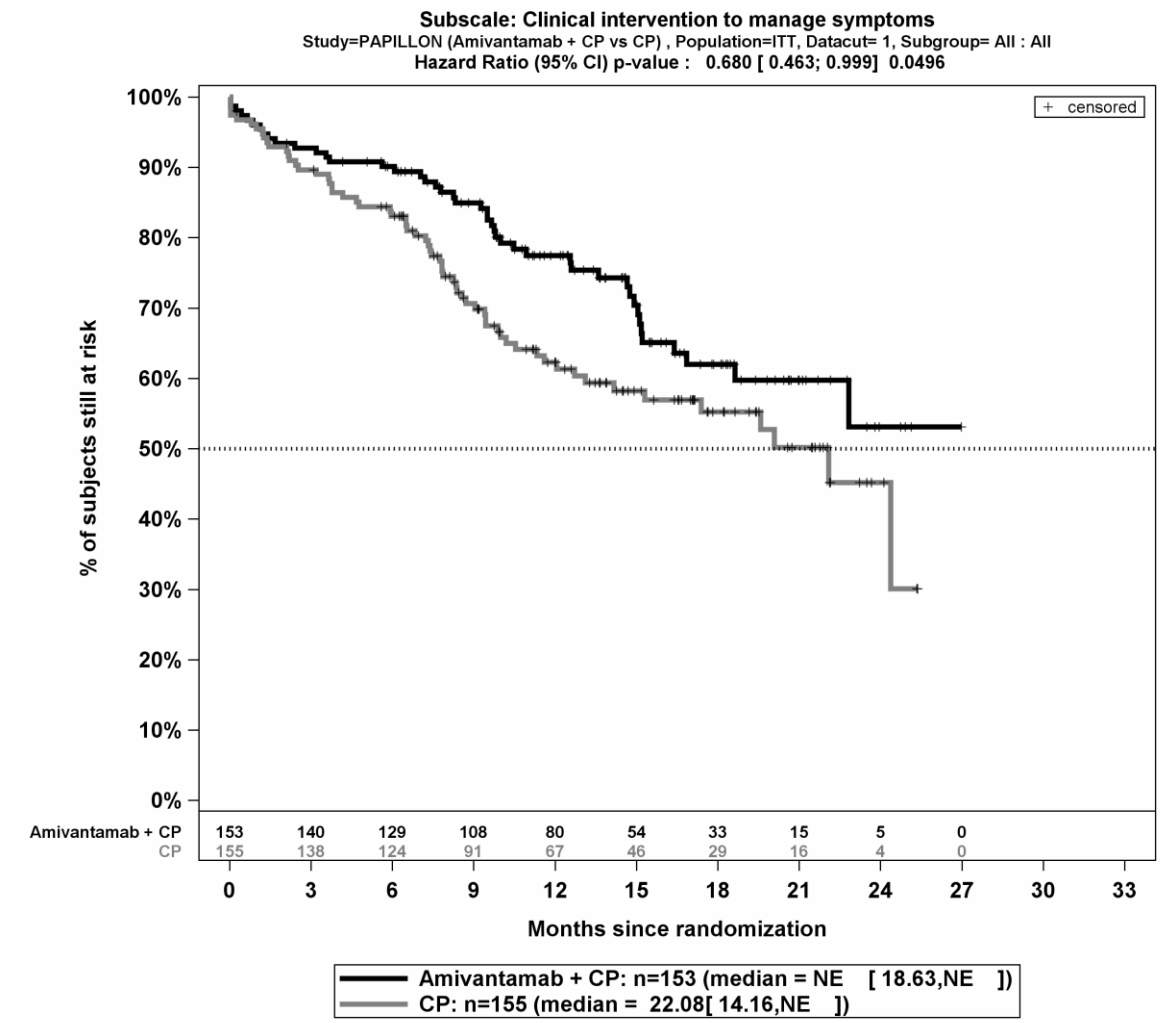


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur symptombedingten klinischen Intervention - Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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 4-24: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	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: 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) Symptomniveau. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Patienten sind: • Zyklus 1 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. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) dargestellt. 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. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verschlechterung um ≥ Schwellenwert 10 Punkte operationalisiert.

Studie	Operationalisierung
	Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den Datenschnitt am 03. Mai 2023.
Abkürzungen: *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 4-25: 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
PAPILLON	niedrig	nein	ja	ja	nein	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 PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. 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.

Tabelle 4-26: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b]** **n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Zyklus 1	151	147 (97,4%)	155	151 (97,4%)	153	151 (98,7%)	155	153 (98,7%)
Zyklus 3	141	137 (97,2%)	151	142 (94,0%)	149	137 (91,9%)	154	142 (92,2%)
Zyklus 5	138	134 (97,1%)	138	135 (97,8%)	147	134 (91,2%)	154	135 (87,7%)
Zyklus 7	131	128 (97,7%)	119	114 (95,8%)	146	128 (87,7%)	152	114 (75,0%)
Zyklus 9	118	111 (94,1%)	100	92 (92,0%)	144	111 (77,1%)	151	92 (60,9%)
Zyklus 11	105	99 (94,3%)	71	63 (88,7%)	143	99 (69,2%)	150	63 (42,0%)
Zyklus 13	89	82 (92,1%)	52	48 (92,3%)	143	82 (57,3%)	141	48 (34,0%)
Zyklus 15	71	65 (91,5%)	37	36 (97,3%)	141	65 (46,1%)	137	36 (26,3%)
Zyklus 17	54	51 (94,4%)	21	19 (90,5%)	136	51 (37,5%)	134	19 (14,2%)
Zyklus 19	43	37 (86,0%)	13	12 (92,3%)	135	37 (27,4%)	128	12 (9,4%)
Zyklus 21	35	30 (85,7%)	9	8 (88,9%)	133	30 (22,6%)	124	8 (6,5%)
Zyklus 23	26	25 (96,2%)	7	7 (100,0%)	129	25 (19,4%)	122	7 (5,7%)
Zyklus 25	17	16 (94,1%)	4	4 (100,0%)	127	16 (12,6%)	120	4 (3,3%)
Zyklus 27	14	12 (85,7%)	3	3 (100,0%)	126	12 (9,5%)	119	3 (2,5%)
Zyklus 29	11	11 (100,0%)	2	2 (100,0%)	125	11 (8,8%)	118	2 (1,7%)
Zyklus 31	6	6 (100,0%)	1	1 (100,0%)	125	6 (4,8%)	117	1 (0,9%)
Zyklus 33	5	4 (80,0%)	1	1 (100,0%)	125	4 (3,2%)	117	1 (0,9%)

Visite	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)				*Compliance* ITT- Population[b] n (%)			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed	
	Erwartet n	*Compliance*-Rate	Erwartet n	*Compliance*-Rate	Erwartet n	*Compliance*-Rate	Erwartet n	*Compliance*-Rate
Zyklus 35	3	0 (0%)	1	0 (0%)	125	0 (0%)	115	0 (0%)
Zyklus 37	1	0 (0%)	1	0 (0%)	125	0 (0%)	114	0 (0%)
Zyklus 39	1	0 (0%)	0	-	125	0 (0%)	113	0 (0%)
Behandlungsende	65	49 (75,4%)	110	87 (79,1%)	153	49 (32,0%)	155	87 (56,1%)
Follow-Up 1[c]	-	-	-	-	152	23 (15,1%)	154	14 (9,1%)
Follow-Up 2[c]	-	-	-	-	139	16 (11,5%)	137	13 (9,5%)
Follow-Up 3[c]	-	-	-	-	132	9 (6,8%)	130	4 (3,1%)
Follow-Up 4[c]	-	-	-	-	129	6 (4,7%)	126	1 (0,8%)
Follow-Up 5[c]	-	-	-	-	128	1 (0,8%)	117	0 (0%)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (im Interventionsarm Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, im Kontrollarm Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed)
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: (66)

Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm, 1. Datenschnitt

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b]** **n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 1 [c]	-	-	65	65 (100,0%)	-	-	65	65 (100,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 5 [c]	-	-	46	44 (95,7%)	-	-	62	44 (71,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 9 [c]	-	-	33	27 (81,8%)	-	-	60	27 (45,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 13 [c]	-	-	18	13 (72,2%)	-	-	57	13 (22,8%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 17 [c]	-	-	7	6 (85,7%)	-	-	52	6 (11,5%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 21 [c]	-	-	4	3 (75,0%)	-	-	51	3 (5,9%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 25 [c]	-	-	1	1 (100,0%)	-	-	50	1 (2,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Behandlungsende [c]	-	-	65	18 (27,7%)	-	-	65	18 (27,7%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 1 [c]	-	-	59	6 (10,2%)	-	-	59	6 (10,2%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 2 [c]	-	-	54	2 (3,7%)	-	-	54	2 (3,7%)

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a] n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b] n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 3 [c]	-	-	50	4 (8,0%)	-	-	50	4 (8,0%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 5 [c]	-	-	49	2 (4,1%)	-	-	49	2 (4,1%)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (als Studienbehandlung wird die Folgetherapie mit Amivantamab als Monotherapie betrachtet)
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der von Amivantamab als Folgetherapie erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow Up Visiten.
c: Studienteilnehmer im Kontrollarm ist es gestattet nach Progress in eine Amivantamab Monotherapie überführt zu werden (optionale Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm)

Abkürzungen: ITT: Intention to treat n: Anzahl gültiger Beobachtungen

Quelle: (66)

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen liegen zu Zyklus 1 im Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 97,4% und im Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 97,4%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten für die unter der Behandlung erhobenen Zyklen bis Zyklus 33 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 Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 98,7% und im Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 98,7%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 9 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 7 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 4-26 und Tabelle 4-27 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% (Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed) und 96,1% (Carboplatin+Pemetrexed). Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Instrument EORTC QLQ-C30 Symptomskalen beträgt 11,8 Monate für den Interventions- und 10,6 Monate für den Kontrollarm. Die Behandlungsdauer beträgt 9,7 Monate für den Interventions- und 6,7 Monate für den Kontrollarm. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

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

4.3.1.3.1.3.1 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verlaufswerte

Tabelle 4-28: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON[a]	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	19,369	28,041	151	20,088	26,689
Zyklus 3	137	21,898	25,061	142	20,892	24,346
Zyklus 5	134	21,393	26,617	135	19,259	25,257
Zyklus 7	128	13,802	21,545	114	16,374	25,569
Zyklus 9	111	16,517	24,566	92	18,116	23,911
Zyklus 11	99	13,805	22,842	63	15,344	20,588
Zyklus 13	82	11,382	18,310	48	16,667	22,806
Zyklus 15	65	10,769	15,710	36	12,037	18,088
Zyklus 17	51	15,686	18,078	19	8,772	15,080
Zyklus 19	37	11,712	22,521	12	8,333	15,076
Zyklus 21	30	12,222	18,535	8	4,167	11,785
Zyklus 23	25	16,000	27,420	7	4,762	12,599
Zyklus 25	16	14,583	20,972	4	8,333	16,667
Zyklus 27	12	11,111	16,412	3	11,111	19,245
Zyklus 29	11	15,152	17,408	2	0,000	-
Zyklus 31	6	11,111	17,213	1	0,000	-
Zyklus 33	4	8,333	16,667	1	0,000	-
Behandlungsende	49	31,973	33,305	87	24,904	26,520
Follow-Up 1	23	18,841	28,116	14	33,333	34,592
Follow-Up 2	16	18,750	32,131	13	41,026	24,167
Follow-Up 3	9	18,519	33,793	4	75,000	50,000
Follow-Up 4	6	22,222	27,217	1	0,000	-
Follow-Up 5	1	0,000	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit im Behandlungsarm bei 19,369 und im Kontrollarm bei 20,088. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 31,973 und im Kontrollarm bei 24,904. In der Abbildung 4-11 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen- Appetitlosigkeit grafisch dargestellt.

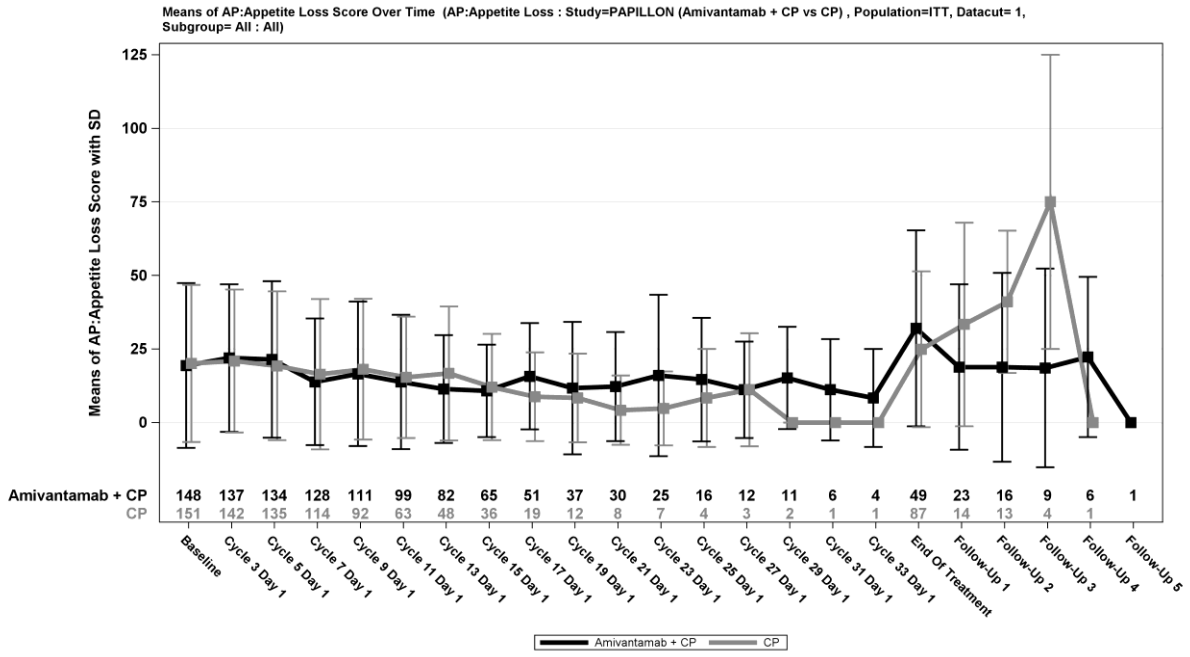


Abbildung 4-11: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Appetitlosigkeit* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-29: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	4,505	12,077	151	3,753	10,571
Zyklus 3	136	4,657	13,562	142	7,042	15,796
Zyklus 5	134	4,975	15,023	135	4,198	13,152
Zyklus 7	128	4,427	11,357	114	4,678	12,446
Zyklus 9	111	2,402	8,659	92	6,522	15,021
Zyklus 11	99	3,030	10,744	63	3,175	9,863
Zyklus 13	82	3,252	11,246	48	6,250	13,148
Zyklus 15	65	2,051	8,073	36	7,407	19,698
Zyklus 17	51	3,268	10,011	19	0,000	0,000
Zyklus 19	37	2,703	9,224	12	5,556	12,975
Zyklus 21	30	4,444	11,525	8	0,000	0,000
Zyklus 23	25	2,667	9,230	7	4,762	12,599
Zyklus 25	16	2,083	8,333	4	0,000	0,000
Zyklus 27	12	5,556	12,975	3	0,000	0,000
Zyklus 29	11	3,030	10,050	2	0,000	0,000
Zyklus 31	6	0,000	0,000	1	0,000	-
Zyklus 33	4	0,000	0,000	1	0,000	-
Behandlungsende	49	4,082	11,040	87	3,831	13,852
Follow-Up 1	23	7,246	17,281	14	4,762	12,105
Follow-Up 2	16	6,250	13,437	13	7,692	14,618
Follow-Up 3	9	11,111	33,333	4	16,667	33,333
Follow-Up 4	6	0,000	0,000	1	0,000	-
Follow-Up 5	1	0,000	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe* im Behandlungsarm bei 4,505 und im Kontrollarm bei 3,753. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 4,082 und im Kontrollarm bei 3,831. In der Abbildung 4-12 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe* grafisch dargestellt.

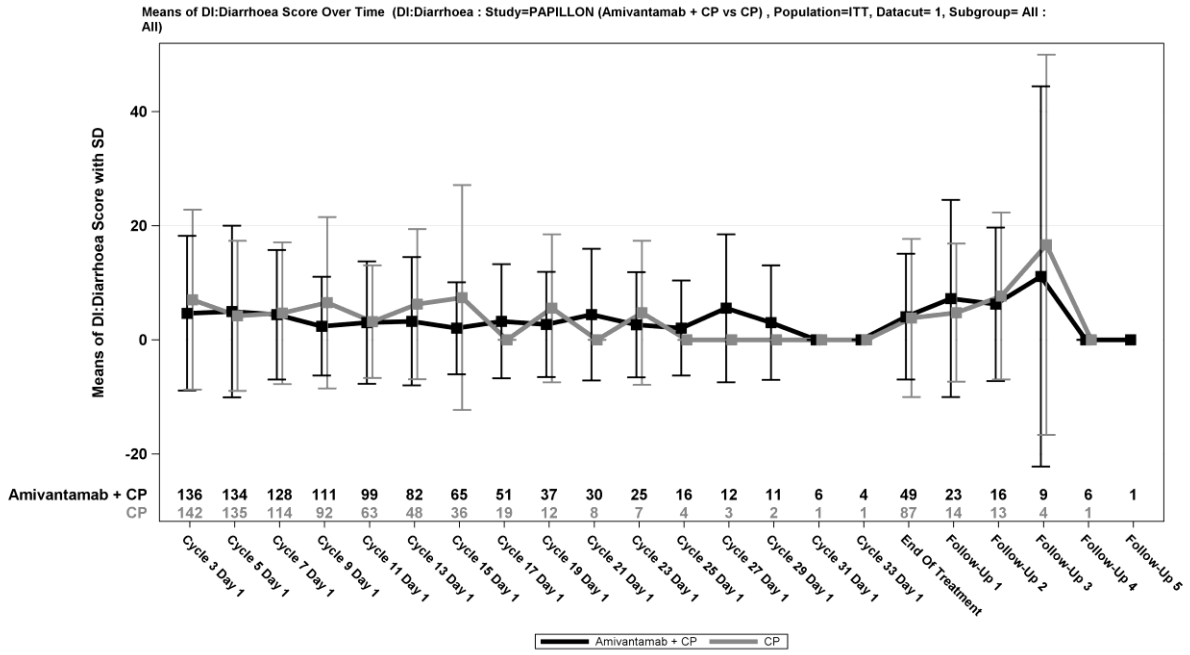


Abbildung 4-12: Verlaufswerte für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Diarrhoe für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-30: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	22,072	25,363	151	25,386	25,447
Zyklus 3	137	15,815	20,244	142	22,066	25,073
Zyklus 5	134	19,900	22,433	135	24,691	26,064
Zyklus 7	128	17,448	20,046	114	25,146	25,305
Zyklus 9	111	16,817	23,300	92	24,275	25,727
Zyklus 11	99	15,488	20,378	63	22,751	26,657
Zyklus 13	82	14,634	20,352	48	25,694	28,550
Zyklus 15	65	21,026	20,043	36	25,000	28,031
Zyklus 17	51	20,261	22,190	19	24,561	24,450
Zyklus 19	37	26,126	29,539	12	30,556	22,285
Zyklus 21	30	16,667	16,952	8	25,000	23,570
Zyklus 23	25	20,000	19,245	7	23,810	25,198
Zyklus 25	16	18,750	20,972	4	41,667	16,667
Zyklus 27	12	16,667	22,473	3	33,333	33,333
Zyklus 29	11	24,242	21,556	2	16,667	23,570
Zyklus 31	6	16,667	27,889	1	33,333	-
Zyklus 33	4	16,667	19,245	1	0,000	-
Behandlungsende	49	33,333	33,333	87	32,567	29,191
Follow-Up 1	23	26,087	22,375	14	33,333	32,026
Follow-Up 2	16	27,083	25,000	13	35,897	25,318
Follow-Up 3	9	40,741	40,062	4	33,333	47,140
Follow-Up 4	6	22,222	27,217	1	0,000	-
Follow-Up 5	1	0,000	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe* im Behandlungsarm bei 22,072 und im Kontrollarm bei 25,386. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 33,333 und im Kontrollarm bei 32,567. In der Abbildung 4-13 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe* grafisch dargestellt.

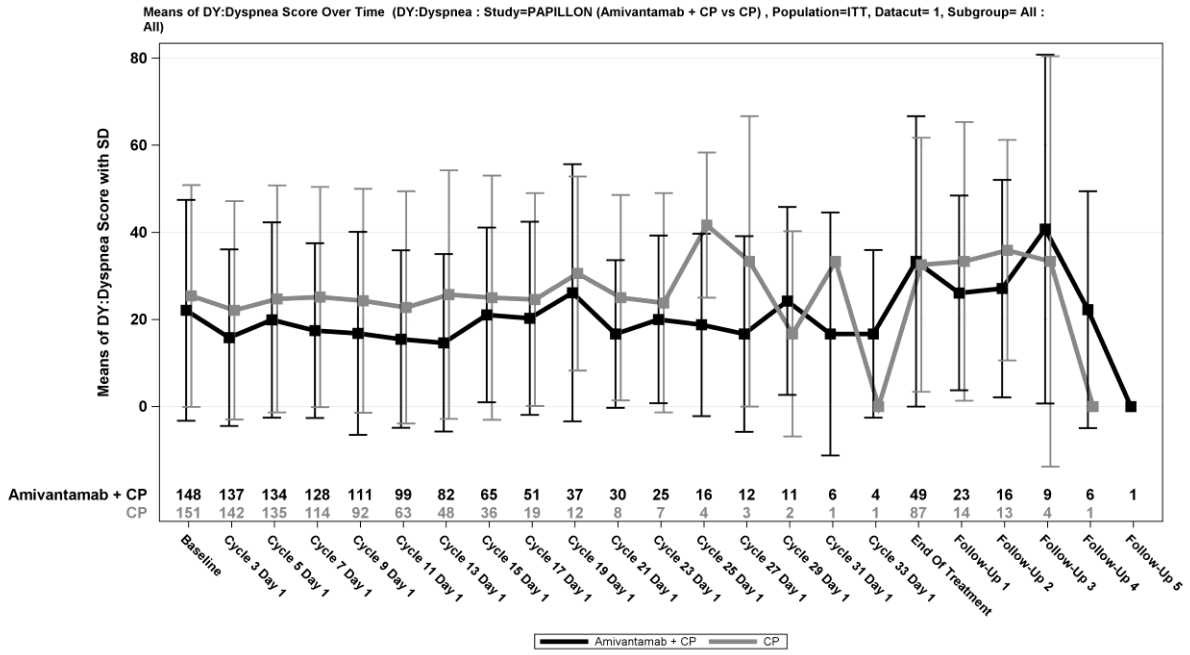


Abbildung 4-13: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Dyspnoe* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-31: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	26,577	24,612	151	27,962	22,910
Zyklus 3	137	30,008	21,149	142	31,534	24,244
Zyklus 5	134	29,768	22,331	135	30,123	22,790
Zyklus 7	128	26,563	21,701	114	26,413	20,768
Zyklus 9	111	26,226	22,711	92	27,053	19,788
Zyklus 11	99	25,028	21,726	63	30,511	18,929
Zyklus 13	82	24,932	19,873	48	31,481	21,542
Zyklus 15	65	26,325	19,893	36	26,543	20,621
Zyklus 17	51	33,769	22,658	19	23,392	14,766
Zyklus 19	37	27,928	25,068	12	27,778	12,079
Zyklus 21	30	28,519	25,047	8	26,389	11,785
Zyklus 23	25	24,000	20,205	7	36,508	19,994
Zyklus 25	16	24,306	13,589	4	33,333	0,000
Zyklus 27	12	24,074	14,081	3	25,926	12,830
Zyklus 29	11	29,293	13,401	2	22,222	15,713
Zyklus 31	6	33,333	12,172	1	11,111	-
Zyklus 33	4	22,222	9,072	1	0,000	-
Behandlungsende	49	44,671	29,614	87	38,442	27,259
Follow-Up 1	23	32,850	23,802	14	36,508	26,304
Follow-Up 2	16	33,333	24,679	13	49,573	25,906
Follow-Up 3	9	39,506	32,919	4	61,111	48,432
Follow-Up 4	6	31,481	25,740	1	33,333	-
Follow-Up 5	1	11,111	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue* im Behandlungsarm bei 26,577 und im Kontrollarm bei 27,962. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 44,671 und im Kontrollarm bei 38,442. In der Abbildung 4-14 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue* grafisch dargestellt.

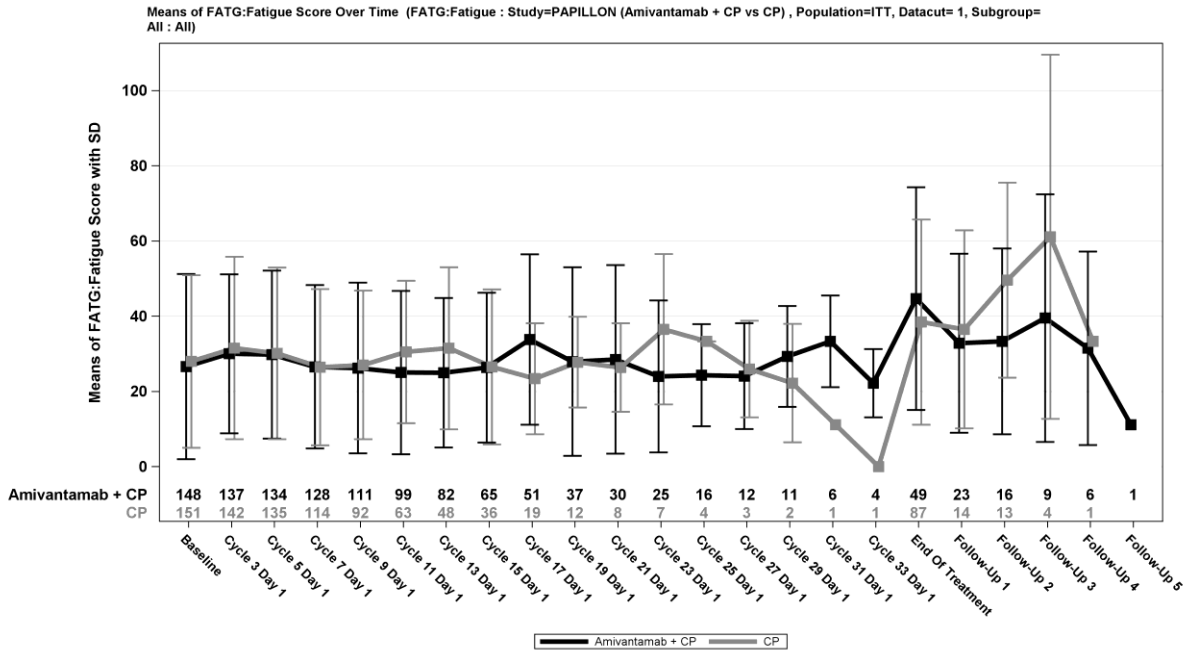


Abbildung 4-14: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-32: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	25,225	29,257	151	24,283	27,470
Zyklus 3	137	18,735	22,817	142	22,535	26,198
Zyklus 5	134	16,915	24,095	135	20,000	25,497
Zyklus 7	128	18,490	23,218	114	19,006	23,868
Zyklus 9	111	14,414	20,900	92	21,014	24,066
Zyklus 11	99	17,845	22,494	63	22,222	25,400
Zyklus 13	82	14,634	21,658	48	20,833	25,381
Zyklus 15	65	14,872	18,663	36	17,593	27,005
Zyklus 17	51	18,301	21,410	19	15,789	17,100
Zyklus 19	37	16,216	18,628	12	22,222	16,412
Zyklus 21	30	13,333	18,775	8	16,667	25,198
Zyklus 23	25	16,000	16,997	7	23,810	25,198
Zyklus 25	16	16,667	21,082	4	25,000	16,667
Zyklus 27	12	19,444	17,164	3	33,333	33,333
Zyklus 29	11	12,121	16,817	2	33,333	0,000
Zyklus 31	6	11,111	17,213	1	33,333	-
Zyklus 33	4	8,333	16,667	1	0,000	-
Behandlungsende	49	29,932	30,615	87	28,736	26,498
Follow-Up 1	23	20,290	21,879	14	21,429	24,832
Follow-Up 2	16	12,500	23,960	13	28,205	26,688
Follow-Up 3	9	22,222	23,570	4	58,333	41,944
Follow-Up 4	6	11,111	17,213	1	33,333	-
Follow-Up 5	1	0,000	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie* im Behandlungsarm bei 25,225 und im Kontrollarm bei 24,283. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 29,932 und im Kontrollarm bei 28,736. In der Abbildung 4-15 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie* grafisch dargestellt.

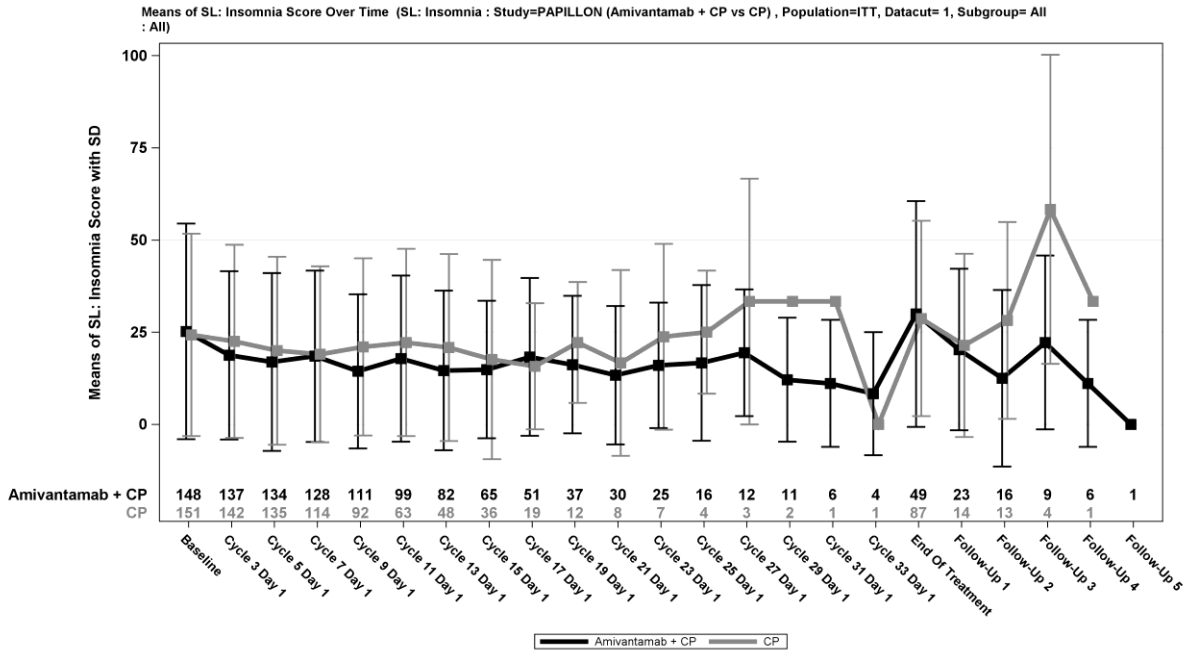


Abbildung 4-15: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Insomnie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-33: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	14,865	25,580	151	12,583	22,687
Zyklus 3	137	23,358	25,682	142	19,249	26,430
Zyklus 5	134	25,124	27,855	135	17,778	27,560
Zyklus 7	128	17,708	23,267	114	16,374	25,951
Zyklus 9	111	20,120	24,733	92	15,217	24,912
Zyklus 11	99	15,825	25,352	63	19,577	29,105
Zyklus 13	82	18,699	23,481	48	22,917	30,095
Zyklus 15	65	19,487	21,158	36	17,593	30,327
Zyklus 17	51	18,954	22,366	19	15,789	25,744
Zyklus 19	37	21,622	26,313	12	16,667	17,408
Zyklus 21	30	15,556	20,960	8	16,667	17,817
Zyklus 23	25	13,333	16,667	7	19,048	17,817
Zyklus 25	16	10,417	15,957	4	16,667	19,245
Zyklus 27	12	8,333	15,076	3	22,222	19,245
Zyklus 29	11	6,061	13,484	2	16,667	23,570
Zyklus 31	6	11,111	17,213	1	33,333	-
Zyklus 33	4	0,000	0,000	1	33,333	-
Behandlungsende	49	19,728	27,987	87	18,391	28,647
Follow-Up 1	23	8,696	18,027	14	26,190	32,499
Follow-Up 2	16	4,167	11,386	13	15,385	22,008
Follow-Up 3	9	3,704	11,111	4	25,000	31,914
Follow-Up 4	6	5,556	13,608	1	0,000	-
Follow-Up 5	1	0,000	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation* im Behandlungsarm bei 14,865 und im Kontrollarm bei 12,583. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 19,728 und im Kontrollarm bei 18,391. In der Abbildung 4-16 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation* grafisch dargestellt.

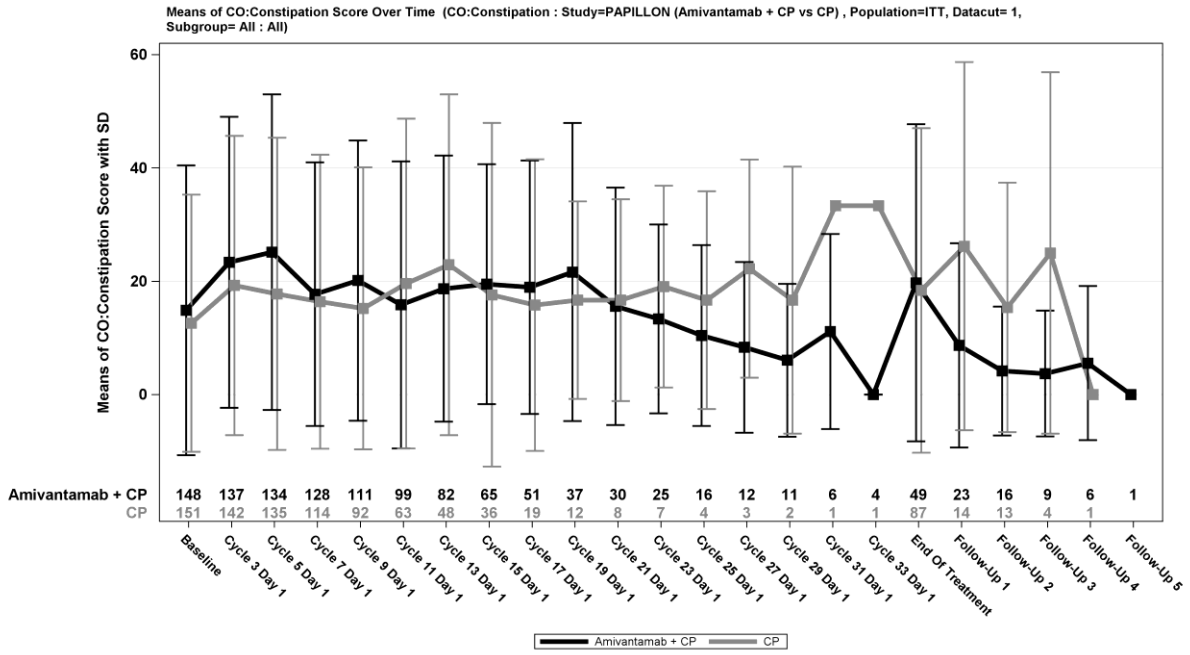


Abbildung 4-16: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Obstipation* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-34: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	23,086	26,408	151	22,627	26,412
Zyklus 3	137	16,788	21,532	142	19,718	24,762
Zyklus 5	134	16,667	21,141	135	18,148	21,497
Zyklus 7	128	17,187	22,029	114	15,205	18,493
Zyklus 9	111	17,718	21,936	92	13,949	17,865
Zyklus 11	99	18,855	23,407	63	19,577	25,495
Zyklus 13	82	16,870	20,030	48	16,319	22,673
Zyklus 15	65	18,462	22,462	36	16,204	22,708
Zyklus 17	51	25,163	27,563	19	10,526	12,681
Zyklus 19	37	14,865	18,335	12	9,722	11,143
Zyklus 21	30	18,333	22,468	8	14,583	20,774
Zyklus 23	25	10,000	13,608	7	9,524	8,909
Zyklus 25	16	11,458	19,925	4	4,167	8,333
Zyklus 27	12	20,833	20,257	3	22,222	25,459
Zyklus 29	11	21,212	18,395	2	0,000	0,000
Zyklus 31	6	22,222	20,184	1	0,000	-
Zyklus 33	4	20,833	25,000	1	0,000	-
Behandlungsende	49	32,653	31,542	87	31,609	32,052
Follow-Up 1	23	23,188	23,963	14	25,000	22,408
Follow-Up 2	16	21,875	26,330	13	25,641	30,894
Follow-Up 3	9	33,333	39,965	4	45,833	45,896
Follow-Up 4	6	25,000	20,412	1	16,667	-
Follow-Up 5	1	16,667	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz* im Behandlungsarm bei 23,086 und im Kontrollarm bei 22,627. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 32,653 und im Kontrollarm bei 31,609. In der Abbildung 4-17 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz* grafisch dargestellt.

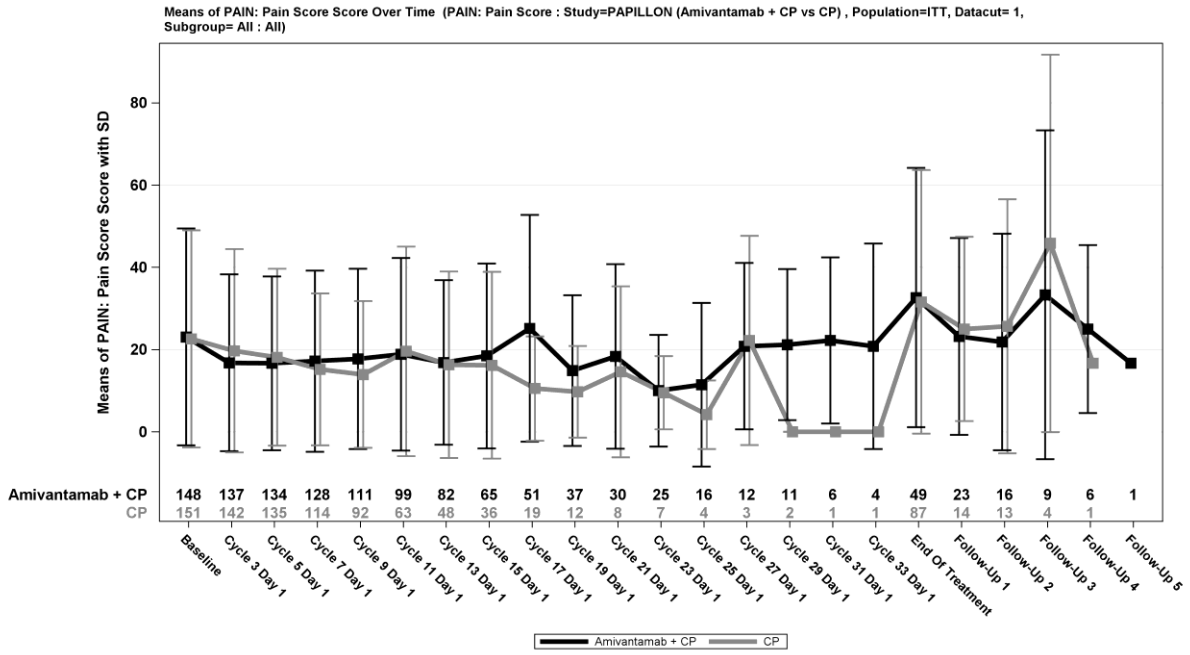


Abbildung 4-17: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Schmerz* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-35: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	5,968	13,885	151	4,857	11,799
Zyklus 3	137	6,326	13,274	142	12,207	19,642
Zyklus 5	134	9,950	15,035	135	9,136	16,507
Zyklus 7	128	5,339	10,651	114	7,749	11,977
Zyklus 9	111	5,405	10,816	92	7,428	13,838
Zyklus 11	99	4,714	10,389	63	5,556	11,593
Zyklus 13	82	6,301	13,517	48	9,722	20,291
Zyklus 15	65	5,385	10,252	36	4,630	10,244
Zyklus 17	51	6,536	13,366	19	6,140	11,400
Zyklus 19	37	4,505	9,337	12	8,333	11,237
Zyklus 21	30	5,000	9,933	8	6,250	12,400
Zyklus 23	25	7,333	14,498	7	7,143	8,909
Zyklus 25	16	7,292	17,180	4	8,333	9,623
Zyklus 27	12	5,556	10,856	3	0,000	0,000
Zyklus 29	11	6,061	11,237	2	0,000	0,000
Zyklus 31	6	5,556	8,607	1	0,000	-
Zyklus 33	4	0,000	0,000	1	0,000	-
Behandlungsende	49	13,946	20,226	87	9,579	19,295
Follow-Up 1	23	7,246	11,040	14	15,476	24,862
Follow-Up 2	16	4,167	7,454	13	3,846	9,986
Follow-Up 3	9	14,815	32,750	4	4,167	8,333
Follow-Up 4	6	0,000	0,000	1	0,000	-
Follow-Up 5	1	0,000	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen* im Behandlungsarm bei 5,968 und im Kontrollarm bei 4,857. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 13,946 und im Kontrollarm bei 9,579. In der Abbildung 4-18 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen* grafisch dargestellt.

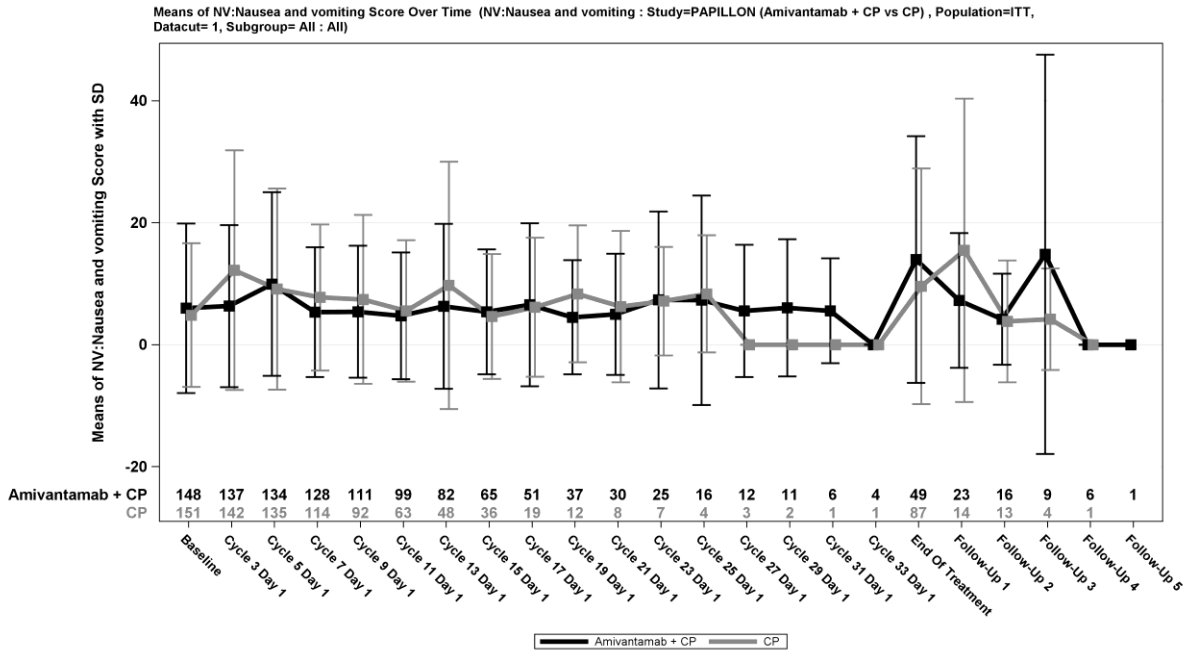


Abbildung 4-18: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Übelkeit und Erbrechen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.1.3.2 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Responderanalysen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
PAPILLON	78/153 (51,0%)	6,04 [2,99; 14,09]	92/155 (59,4%)	5,88 [4,40; 8,84]	0,71 [0,45; 1,11] p=0,1360	0,86 [0,70; 1,05] p=0,1361	-8,40% [-19,40%; 2,60%] p=0,1327	0,95 [0,70; 1,28] p=0,7317
Diarrhoe								
PAPILLON	45/153 (29,4%)	NA [16,23; NA]	60/155 (38,7%)	15,28 [12,06; NA]	0,66 [0,41; 1,07] p=0,0934	0,76 [0,56; 1,05] p=0,0941	-9,10% [-19,60%; 1,40%] p=0,0900	0,71 [0,48; 1,06] p=0,0930
Dyspnoe								
PAPILLON	65/153 (42,5%)	13,04 [9,53; 23,79]	86/155 (55,5%)	7,46 [5,06; 10,71]	0,59 [0,37; 0,93] p=0,0224	0,77 [0,61; 0,96] p=0,0235	-13,00% [-24,10%; -2,00%] p=0,0207	0,71 [0,52; 0,99] p=0,0440
Fatigue								
PAPILLON	101/153 (66,0%)	2,83 [1,71; 4,17]	122/155 (78,7%)	2,89 [2,83; 3,38]	0,51 [0,30; 0,86] p=0,0115	0,84 [0,73; 0,96] p=0,0120	-12,90% [-22,60%; -3,10%] p=0,0100	0,88 [0,67; 1,15] p=0,3488

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Insomnie								
PAPILLON	62/153 (40,5%)	18,76 [11,30; 20,76]	80/155 (51,6%)	8,80 [6,34; 12,45]	0,64 [0,40; 1,00] p=0,0509	0,79 [0,61; 1,00] p=0,0520	-11,10% [-22,10%; -0,10%] p=0,0486	0,72 [0,52; 1,01] p=0,0562
Obstipation								
PAPILLON	80/153 (52,3%)	3,91 [2,92; 11,27]	83/155 (53,5%)	8,57 [4,47; 11,34]	0,95 [0,61; 1,50] p=0,8410	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8401	-1,10% [-12,30%; 10,00%] p=0,8398	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2856
Schmerz								
PAPILLON	74/153 (48,4%)	9,59 [6,24; 17,51]	93/155 (60,0%)	6,31 [4,70; 9,13]	0,62 [0,39; 0,98] p=0,0386	0,81 [0,65; 0,99] p=0,0405	-11,70% [-22,70%; -0,70%] p=0,0372	0,77 [0,56; 1,05] p=0,0992
Übelkeit und Erbrechen								
PAPILLON	72/153 (47,1%)	8,12 [4,14; NA]	95/155 (61,3%)	4,34 [3,12; 6,96]	0,56 [0,35; 0,88] p=0,0130	0,77 [0,62; 0,95] p=0,0138	-14,20% [-25,20%; -3,20%] p=0,0115	0,73 [0,54; 0,99] p=0,0453

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Die Stratifikationsfaktoren sind ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 78 Ereignisse (51,0%) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (59,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,04 Monate im Behandlungsarm und 5,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,95 [0,70; 1,28]; p=0,7317).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (29,4%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (38,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 15,28 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,71 [0,48; 1,06]; p=0,0930).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 65 Ereignisse (42,5%) und im Kontrollarm 86 Ereignisse (55,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (0,59 [0,37; 0,93]; p=0,0224), das Relative Risiko (0,77 [0,61; 0,96]; p=0,0235) und die Risikodifferenz (-13,00% [-24,10%; -2,00%]; p=0,0207) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,04 Monate im Behandlungsarm und 7,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,71 [0,52; 0,99]; p=0,0440).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 101 Ereignisse (66,0%) und im Kontrollarm 122 Ereignisse (78,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (0,51 [0,30; 0,86]; p=0,0115), das Relative Risiko (0,84 [0,73; 0,96]; p=0,0120) und die Risikodifferenz (-12,90% [-22,60%; -3,10%]; p=0,0100) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,83 Monate im Behandlungsarm und 2,89 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,88 [0,67; 1,15]; p=0,3488).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 62 Ereignisse (40,5%) und im Kontrollarm 80 Ereignisse (51,6%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (-11,10% [-22,10%; -0,10%]; p=0,0486). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 18,76 Monate im Behandlungsarm und 8,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,72 [0,52; 1,01]; p=0,0562).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 80 Ereignisse (52,3%) und im Kontrollarm 83 Ereignisse (53,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,91 Monate im Behandlungsarm und 8,57 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,18 [0,87; 1,61]; p=0,2856).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 74 Ereignisse (48,4%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (60,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (0,62 [0,39; 0,98]; p=0,0386), das Relative Risiko (0,81 [0,65; 0,99]; p=0,0405) und die Risikodifferenz (-11,70% [-22,70%; -0,70%]; p=0,0372) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,59 Monate im Behandlungsarm und 6,31 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,77 [0,56; 1,05]; p=0,0992).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 72 Ereignisse (47,1%) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (61,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (0,56 [0,35; 0,88]; p=0,0130), das Relative Risiko (0,77 [0,62; 0,95]; p=0,0138) und die Risikodifferenz (-14,20% [-25,20%; -3,20%]; p=0,0115) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,12 Monate im Behandlungsarm und 4,34 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,73 [0,54; 0,99]; p=0,0453).

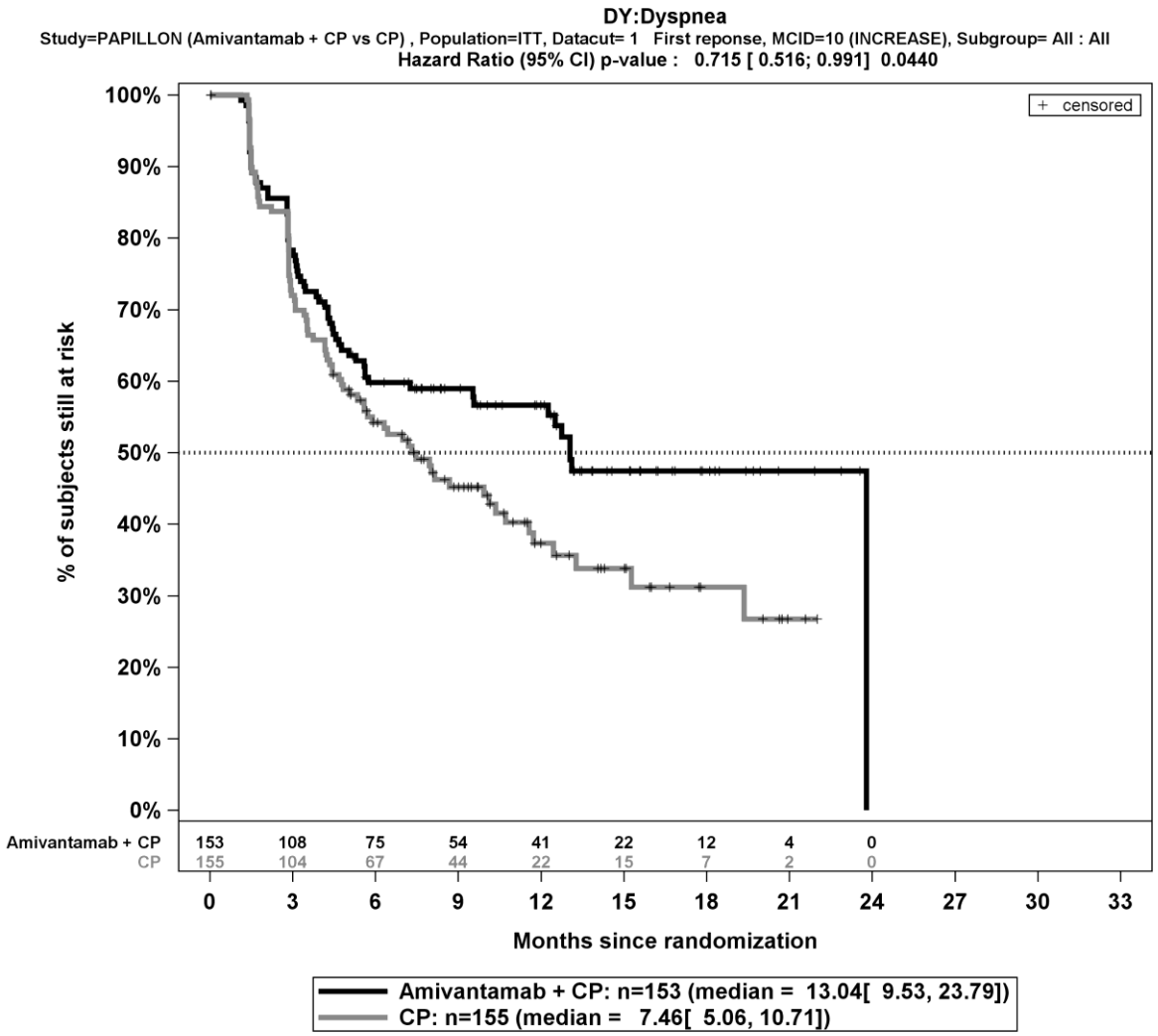


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

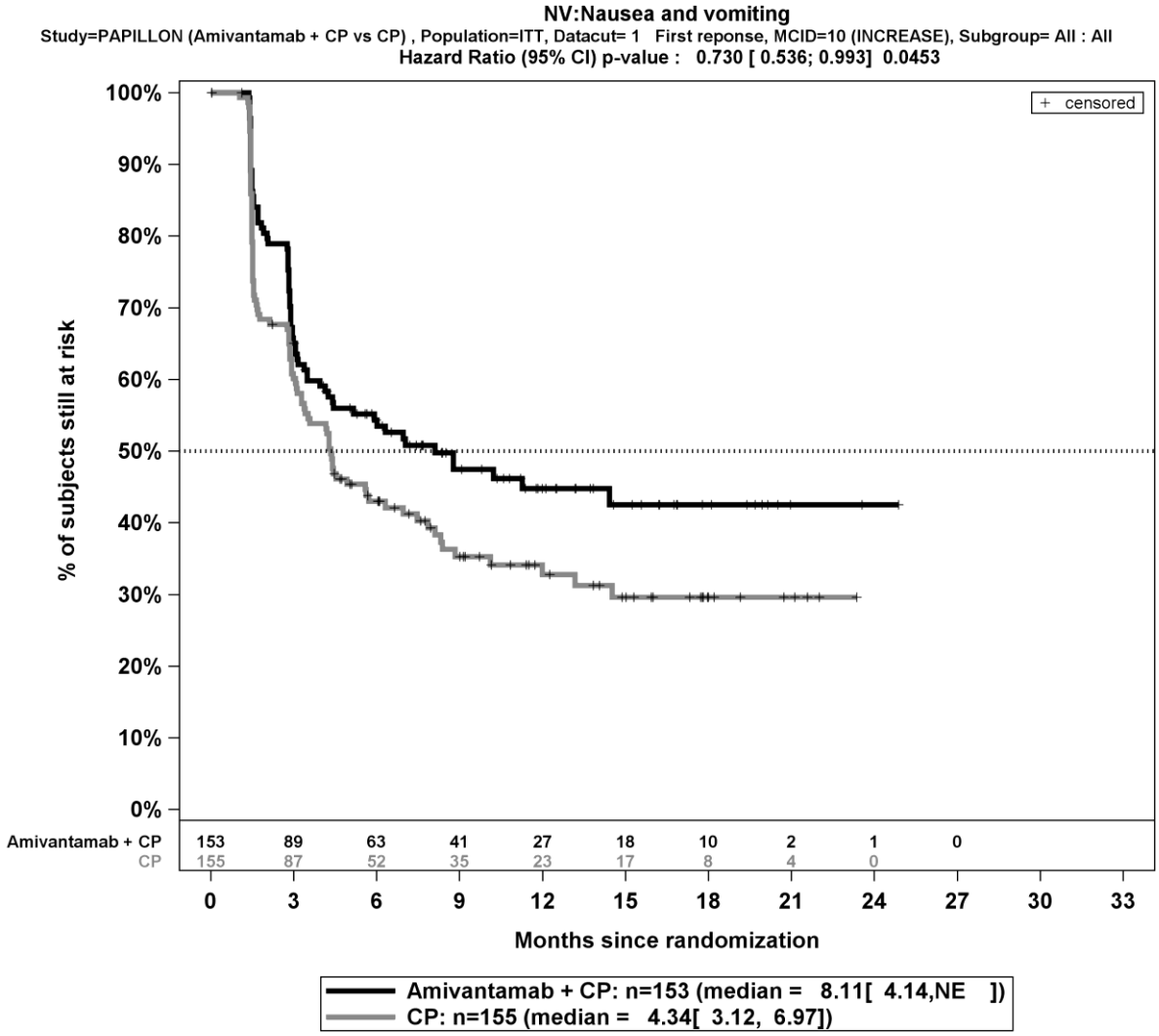


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – PROMIS-PF-8c

Tabelle 4-37: Operationalisierung von *PROMIS-PF-8c*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	Mit den im PROMIS-PF-8c enthaltenen Items wird der Grad der Funktion der unteren und oberen Extremitäten sowie der Einfluss auf Aktivitäten des täglichen Lebens bewertet. Die Items werden mit Hilfe einer numerischen 5-Punkte-Likertskala bewertet, auf der die Patienten entweder aufgefordert werden anzugeben, wie eingeschränkt ihre Aktivität ist (1 = kann nicht tun, 5 = überhaupt nicht eingeschränkt) oder ob der Patient in der Lage ist, eine bestimmte Aktivität auszuführen (1 = nicht in der Lage, 5 = kann ohne Schwierigkeiten tun). Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments *PROMIS-PF-8c* durch den Patienten sind: • Zyklus 1 Tag 1 • Anschließend alle 2 Wochen 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. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) dargestellt. 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. Als klinische Relevanzschwelle werden 15% der Skalenspannweite der T-Scores eingesetzt. Die Skalenspannweite der T-Scores umfasst die Werte 15–61,3 (70). Damit ergibt sich für die klinische Relevanzschwelle ein Wert von 6,9. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den Datenschnitt am 03. Mai 2023.
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*.	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PROMIS-PF-8c* 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
PAPILLON	niedrig	nein	ja	ja	nein	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 PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Die Konstruktvalidität des Instruments PROMIS-PF-8c wird erstmalig in der vorliegenden Studie PAPILLON untersucht. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PROMIS-PF-8c* wird folglich als hoch eingeschätzt.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für *PROMIS-PF-8c* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b]** **n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Zyklus 1	151	148 (98,0%)	155	151 (97,4%)	153	151 (98,7%)	155	153 (98,7%)
Zyklus 3	141	138 (97,9%)	151	143 (94,7%)	149	138 (92,6%)	154	143 (92,9%)
Zyklus 5	138	134 (97,1%)	138	134 (97,1%)	147	134 (91,2%)	154	134 (87,0%)
Zyklus 7	131	127 (96,9%)	119	114 (95,8%)	146	127 (87,0%)	152	114 (75,0%)
Zyklus 9	118	111 (94,1%)	100	91 (91,0%)	144	111 (77,1%)	151	91 (60,3%)
Zyklus 11	105	99 (94,3%)	71	63 (88,7%)	143	99 (69,2%)	150	63 (42,0%)
Zyklus 13	89	82 (92,1%)	52	48 (92,3%)	143	82 (57,3%)	141	48 (34,0%)
Zyklus 15	71	65 (91,5%)	37	36 (97,3%)	141	65 (46,1%)	137	36 (26,3%)
Zyklus 17	54	51 (94,4%)	21	19 (90,5%)	136	51 (37,5%)	134	19 (14,2%)
Zyklus 19	43	37 (86,0%)	13	12 (92,3%)	135	37 (27,4%)	128	12 (9,4%)
Zyklus 21	35	30 (85,7%)	9	8 (88,9%)	133	30 (22,6%)	124	8 (6,5%)
Zyklus 23	26	25 (96,2%)	7	7 (100,0%)	129	25 (19,4%)	122	7 (5,7%)
Zyklus 25	17	16 (94,1%)	4	4 (100,0%)	127	16 (12,6%)	120	4 (3,3%)
Zyklus 27	14	12 (85,7%)	3	3 (100,0%)	126	12 (9,5%)	119	3 (2,5%)
Zyklus 29	11	11 (100,0%)	2	2 (100,0%)	125	11 (8,8%)	118	2 (1,7%)
Zyklus 31	6	6 (100,0%)	1	1 (100,0%)	125	6 (4,8%)	117	1 (0,9%)
Zyklus 33	5	4 (80,0%)	1	1 (100,0%)	125	4 (3,2%)	117	1 (0,9%)
Zyklus 35	3	0 (0%)	1	0 (0%)	125	0 (0%)	115	0 (0%)

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a] n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b] n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Zyklus 37	1	0 (0%)	1	0 (0%)	125	0 (0%)	114	0 (0%)
Zyklus 39	1	0 (0%)	0	-	125	0 (0%)	113	0 (0%)
Behandlungsende	65	49 (75,4%)	110	87 (79,1%)	153	49 (32,0%)	155	87 (56,1%)
Follow-Up 1[c]	-	-	-	-	152	23 (15,1%)	154	12 (7,8%)
Follow-Up 2[c]	-	-	-	-	139	16 (11,5%)	137	13 (9,5%)
Follow-Up 3[c]	-	-	-	-	132	9 (6,8%)	130	3 (2,3%)
Follow-Up 4[c]	-	-	-	-	129	6 (4,7%)	126	1 (0,8%)
Follow-Up 5[c]	-	-	-	-	128	1 (0,8%)	117	0 (0%)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (im Interventionsarm Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, im Kontrollarm Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed)
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der 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; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c

Quelle: (66)

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für *PROMIS-PF-8c* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm, 1. Datenschnitt

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b]** **n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 1 [c]	-	-	65	64 (98,5%)	-	-	65	64 (98,5%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 5 [c]	-	-	46	43 (93,5%)	-	-	62	43 (69,4%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 9 [c]	-	-	33	27 (81,8%)	-	-	60	27 (45,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 13 [c]	-	-	18	13 (72,2%)	-	-	57	13 (22,8%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 17 [c]	-	-	7	6 (85,7%)	-	-	52	6 (11,5%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 21 [c]	-	-	4	3 (75,0%)	-	-	51	3 (5,9%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 25 [c]	-	-	1	1 (100,0%)	-	-	50	1 (2,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Behandlungsende [c]	-	-	65	18 (27,7%)	-	-	65	18 (27,7%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 1 [c]	-	-	59	6 (10,2%)	-	-	59	6 (10,2%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 2 [c]	-	-	54	2 (3,7%)	-	-	54	2 (3,7%)

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b]** **n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 3 [c]	-	-	50	4 (8,0%)	-	-	50	4 (8,0%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 5 [c]	-	-	49	2 (4,1%)	-	-	49	2 (4,1%)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (für Patienten, die im Kontrollarm eine Folgetherapie mit Amivantamab erhalten Amivantamab als Monotherapie)
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der von Amivantamab als Folgetherapie erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow Up Visiten.
c: Studienteilnehmer im Kontrollarm ist es gestattet nach Progress in eine Amivantamab Monotherapie überführt zu werden (optionale Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm)

Abkürzungen: ITT: Intention to treat n: Anzahl gültiger Beobachtungen; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c

Quelle: (66)

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt PROMIS-PF-8c liegen zu Zyklus 1 im Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 98,0% und im Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 97,4%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten für die unter der Behandlung erhobenen Zyklen bis Zyklus 33 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 Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 98,7% und im Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 98,7%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 9 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 7 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 4-39 und Tabelle 4-40 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% (Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed) und 97,4% (Carboplatin+Pemetrexed). Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt 11,8 Monate für den Interventions- und 10,6 Monate für den Kontrollarm. Die Behandlungsdauer beträgt 9,7 Monate für den Interventions- und 6,7 Monate für den Kontrollarm. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PROMIS-PF-8c für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – PROMIS-PF-8c – Verlaufswerte

Tabelle 4-41: Verlaufswerte für *PROMIS-PF-8c* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	149	48,670	8,961	151	47,626	8,672
Zyklus 3	138	47,703	8,243	143	47,762	8,243
Zyklus 5	134	47,371	8,354	134	47,482	8,296
Zyklus 7	127	48,375	8,243	113	48,640	7,994
Zyklus 9	111	47,575	7,425	91	48,198	6,782
Zyklus 11	99	48,365	8,146	63	46,932	7,739
Zyklus 13	82	47,789	7,307	48	46,983	8,489
Zyklus 15	65	46,928	7,534	36	49,081	8,005
Zyklus 17	51	46,727	7,749	19	49,826	5,377
Zyklus 19	37	47,065	7,251	12	47,858	4,045
Zyklus 21	30	47,903	8,610	8	49,150	7,080
Zyklus 23	25	47,068	7,948	7	49,329	4,190
Zyklus 25	16	46,919	5,633	4	48,900	4,089
Zyklus 27	12	45,983	6,397	3	48,300	4,784
Zyklus 29	11	47,018	7,909	2	48,300	5,657
Zyklus 31	6	43,117	7,856	1	54,900	-
Zyklus 33	4	43,475	7,013	1	61,300	-
Behandlungsende	49	41,763	11,241	87	43,869	10,679
Follow-Up 1	23	47,830	8,214	12	43,600	9,417
Follow-Up 2	16	46,663	7,764	13	39,008	12,342
Follow-Up 3	9	46,622	10,243	3	35,700	18,985
Follow-Up 4	6	47,483	8,983	1	45,700	-
Follow-Up 5	1	47,500	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; *PROMIS-PF-8c* SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c

Quelle: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *PROMIS-PF-8c* im Behandlungsarm bei 48,670 und im Kontrollarm bei 47,626. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 41,763 und im Kontrollarm bei 43,869. In der Abbildung 4-21 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PROMIS-PF-8c* grafisch dargestellt.

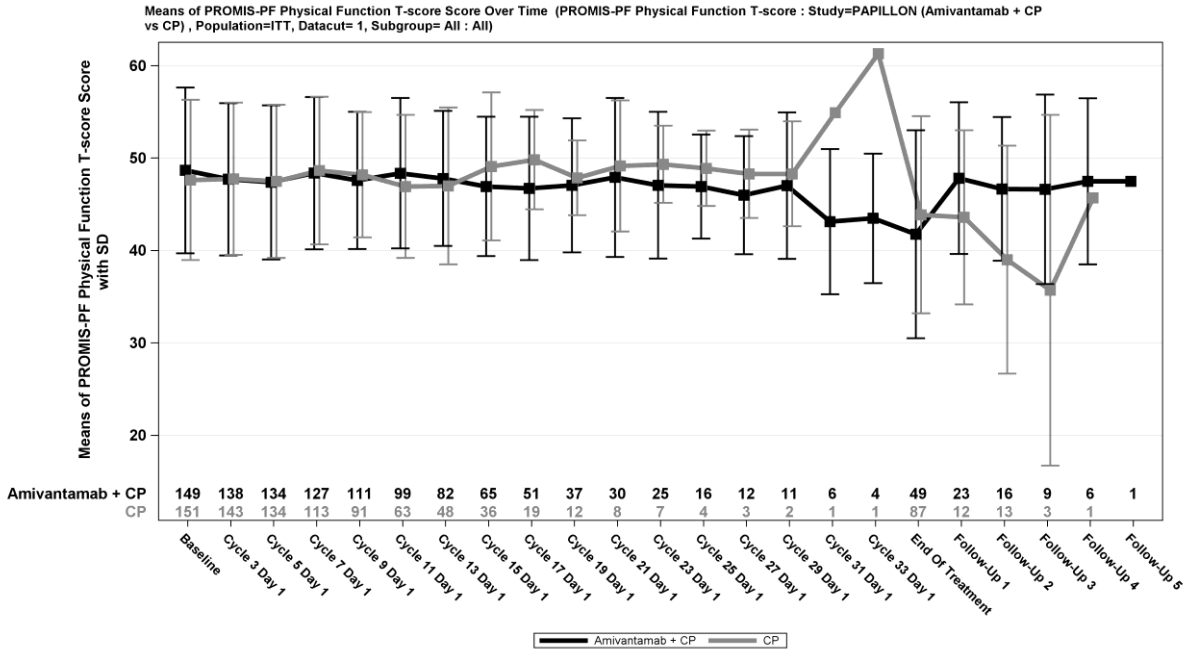


Abbildung 4-21: Verlaufswerte für *PROMIS-PF-8c* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.1.4.2 Morbidität – PROMIS-PF-8c – Responderanalysen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für *PROMIS-PF-8c – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
***PROMIS-PF-8c* – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 6,9**								
PAPILLON	73/153 (47,7%)	11,27 [7,00; 18,10]	73/155 (47,1%)	10,84 [8,84; 14,98]	1,03 [0,65; 1,62] p=0,9050	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9048	0,70% [-10,40%; 11,70%] p=0,9048	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7198

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Die Stratifikationsfaktoren sind ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: 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; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.

Quelle: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PROMIS-PF-8c – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 6,9* im Behandlungsarm 73 Ereignisse (47,7%) und im Kontrollarm 73 Ereignisse (47,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,27 Monate im Behandlungsarm und 10,84 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,06 [0,76; 1,48]; p=0,7198).

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 4-43: Operationalisierung von *EQ-5D VAS*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	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 Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D VAS durch den Patienten sind: • Zyklus 1 Tag 1 • Anschließend alle 2 Wochen 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 Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zur Baseline. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) dargestellt. 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 diesem Nutzendossier wird ein Schwellenwert von 15% verwendet. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den Datenschnitt am 03. Mai 2023.
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 4-44: 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
PAPILLON	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Abkürzungen: *EQ-5D VAS*: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. 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.

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b]** **n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Zyklus 1	151	147 (97,4%)	155	151 (97,4%)	153	151 (98,7%)	155	153 (98,7%)
Zyklus 3	141	137 (97,2%)	151	141 (93,4%)	149	137 (91,9%)	154	141 (91,6%)
Zyklus 5	138	133 (96,4%)	138	135 (97,8%)	147	133 (90,5%)	154	135 (87,7%)
Zyklus 7	131	128 (97,7%)	119	114 (95,8%)	146	128 (87,7%)	152	114 (75,0%)
Zyklus 9	118	111 (94,1%)	100	92 (92,0%)	144	111 (77,1%)	151	92 (60,9%)
Zyklus 11	105	99 (94,3%)	71	63 (88,7%)	143	99 (69,2%)	150	63 (42,0%)
Zyklus 13	89	81 (91,0%)	52	48 (92,3%)	143	81 (56,6%)	141	48 (34,0%)
Zyklus 15	71	65 (91,5%)	37	36 (97,3%)	141	65 (46,1%)	137	36 (26,3%)
Zyklus 17	54	51 (94,4%)	21	19 (90,5%)	136	51 (37,5%)	134	19 (14,2%)
Zyklus 19	43	37 (86,0%)	13	12 (92,3%)	135	37 (27,4%)	128	12 (9,4%)
Zyklus 21	35	30 (85,7%)	9	8 (88,9%)	133	30 (22,6%)	124	8 (6,5%)
Zyklus 23	26	25 (96,2%)	7	7 (100,0%)	129	25 (19,4%)	122	7 (5,7%)
Zyklus 25	17	16 (94,1%)	4	4 (100,0%)	127	16 (12,6%)	120	4 (3,3%)
Zyklus 27	14	12 (85,7%)	3	3 (100,0%)	126	12 (9,5%)	119	3 (2,5%)
Zyklus 29	11	11 (100,0%)	2	2 (100,0%)	125	11 (8,8%)	118	2 (1,7%)
Zyklus 31	6	6 (100,0%)	1	1 (100,0%)	125	6 (4,8%)	117	1 (0,9%)
Zyklus 33	5	4 (80,0%)	1	1 (100,0%)	125	4 (3,2%)	117	1 (0,9%)
Zyklus 35	3	0 (0%)	1	0 (0%)	125	0 (0%)	115	0 (0%)

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b]** **n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Zyklus 37	1	0 (0%)	1	0 (0%)	125	0 (0%)	114	0 (0%)
Zyklus 39	1	0 (0%)	0	-	125	0 (0%)	113	0 (0%)
Behandlungsende	65	49 (75,4%)	110	86 (78,2%)	153	49 (32,0%)	155	86 (55,5%)
Follow-Up 1[c]	-	-	-	-	152	23 (15,1%)	154	14 (9,1%)
Follow-Up 2[c]	-	-	-	-	139	16 (11,5%)	137	13 (9,5%)
Follow-Up 3[c]	-	-	-	-	132	9 (6,8%)	130	4 (3,1%)
Follow-Up 4[c]	-	-	-	-	129	6 (4,7%)	126	1 (0,8%)
Follow-Up 5[c]	-	-	-	-	128	1 (0,8%)	117	0 (0%)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (im Interventionsarm Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, im Kontrollarm Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed)
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der 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: (66)

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm, 1. Datenschnitt

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b]** **n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 1 [c]	-	-	65	65 (100,0%)	-	-	65	65 (100,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 5 [c]	-	-	46	44 (95,7%)	-	-	62	44 (71,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 9 [c]	-	-	33	27 (81,8%)	-	-	60	27 (45,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 13 [c]	-	-	18	13 (72,2%)	-	-	57	13 (22,8%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 17 [c]	-	-	7	6 (85,7%)	-	-	52	6 (11,5%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 21 [c]	-	-	4	3 (75,0%)	-	-	51	3 (5,9%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 25 [c]	-	-	1	1 (100,0%)	-	-	50	1 (2,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Behandlungsende [c]	-	-	65	18 (27,7%)	-	-	65	18 (27,7%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 1 [c]	-	-	59	6 (10,2%)	-	-	59	6 (10,2%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 2 [c]	-	-	54	2 (3,7%)	-	-	54	2 (3,7%)

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a] n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b] n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 3 [c]	-	-	50	4 (8,0%)	-	-	50	4 (8,0%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 5 [c]	-	-	49	2 (4,1%)	-	-	49	2 (4,1%)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (für Patienten, die im Kontrollarm eine Folgetherapie mit Amivantamab erhalten Amivantamab als Monotherapie)
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der von Amivantamab als Folgetherapie erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow Up Visiten.
c: Studienteilnehmer im Kontrollarm ist es gestattet nach Progress in eine Amivantamab Monotherapie überführt zu werden (optionale Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm)

Abkürzungen: ITT: Intention to treat n: Anzahl gültiger Beobachtungen

Quelle: (66)

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt EQ-5D VAS liegen zu Zyklus 1 im Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 97,4% und im Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 97,4%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten für die unter der Behandlung erhobenen Zyklen bis Zyklus 33 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 Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 98,7% und im Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 98,7%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 9 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 7 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 4-45 und 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 92,8% (Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed) und 96,1% (Carboplatin+Pemetrexed). Die mediane Nachbeobachtungsdauer unterscheidet sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *EQ-5D VAS* beträgt 11,8 Monate für den Interventions- und 10,6 Monate für den Kontrollarm. Die Behandlungsdauer beträgt 9,7 Monate für den Interventions- und 6,7 Monate für den Kontrollarm. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

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, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	73,385	18,614	151	74,272	17,883
Zyklus 3	136	76,794	15,028	140	76,407	16,051
Zyklus 5	133	75,256	16,398	134	75,754	15,542
Zyklus 7	128	76,641	14,976	114	76,526	14,582
Zyklus 9	111	75,937	15,679	92	76,707	14,098
Zyklus 11	99	76,909	15,249	63	76,730	14,468
Zyklus 13	81	75,519	15,789	48	75,833	15,338
Zyklus 15	65	75,446	14,007	36	76,028	14,244
Zyklus 17	51	75,608	13,418	19	77,895	11,695
Zyklus 19	37	76,459	12,648	12	78,167	10,303
Zyklus 21	30	75,167	15,647	8	76,625	21,387
Zyklus 23	25	78,480	11,083	7	84,571	7,807
Zyklus 25	16	78,688	10,934	4	77,500	13,379
Zyklus 27	12	81,583	11,172	3	73,000	18,520
Zyklus 29	11	75,636	10,082	2	87,500	3,536
Zyklus 31	6	76,500	13,019	1	82,000	-
Zyklus 33	4	69,000	14,674	1	90,000	-
Behandlungsende	49	59,163	24,221	86	69,628	18,755
Follow-Up 1	23	71,043	16,291	14	58,571	23,171
Follow-Up 2	16	69,250	14,749	13	61,462	12,319
Follow-Up 3	9	65,111	25,930	4	53,750	24,958
Follow-Up 4	6	66,000	15,761	1	70,000	-
Follow-Up 5	1	85,000	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

Abkürzungen: *EQ-5D VAS*: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*)

Quelle: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EQ-5D VAS* im Behandlungsarm bei 73,385 und im Kontrollarm bei 74,272. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 59,163 und im Kontrollarm bei 69,628. In der Abbildung 4-22 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* grafisch dargestellt.

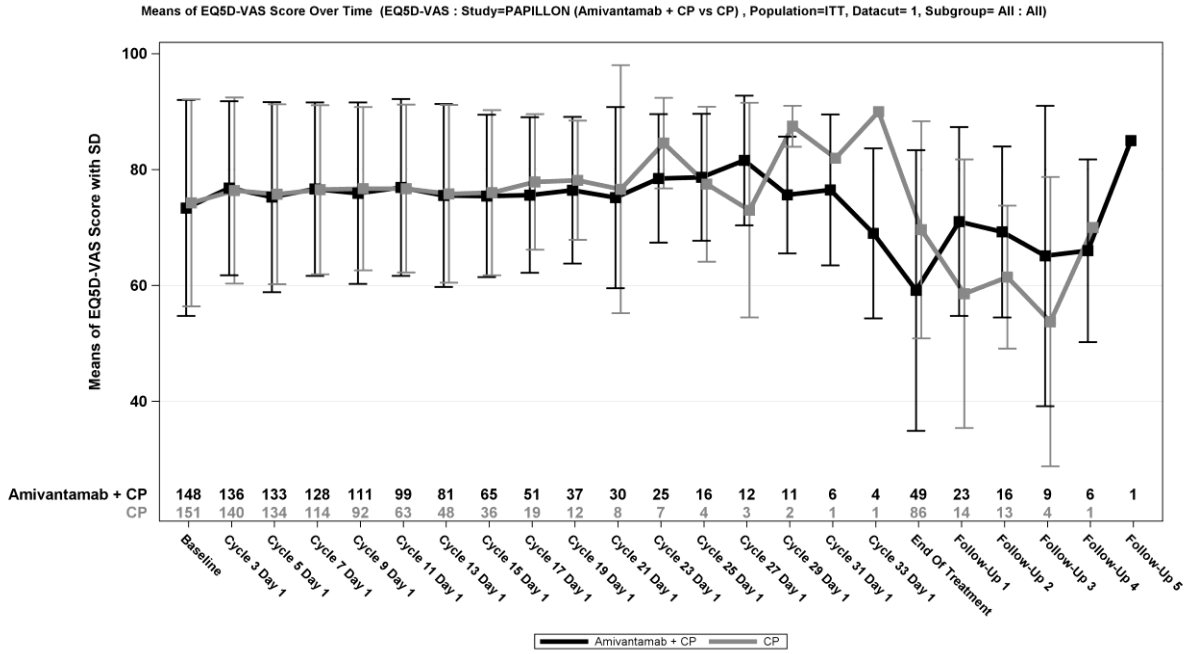


Abbildung 4-22: Verlaufswerte für *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
PAPILLON	61/153 (39,9%)	14,42 [9,89; NA]	67/155 (43,2%)	11,99 [9,36; NA]	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5660	0,93 [0,71; 1,21] p=0,5641	-3,20% [-14,20%; 7,70%] p=0,5634	0,93 [0,66; 1,32] p=0,6990

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Die Stratifikationsfaktoren sind ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: *EQ-5D VAS*: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (39,9%) und im Kontrollarm 67 Ereignisse (43,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,42 Monate im Behandlungsarm und 11,99 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,93 [0,66; 1,32]; p=0,6990).

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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Tabelle 4-49: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	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: 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 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) Symptomniveau. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Patienten sind: • Zyklus 1 Tag 1 • Anschließend alle 2 Wochen 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 der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) dargestellt. 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. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verschlechterung um ≥ Schwellenwert 10 Punkte operationalisiert. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den Datenschnitt am 03. Mai 2023.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: 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 4-50: 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
PAPILLON	niedrig	nein	ja	ja	nein	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 PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. 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.

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b]** **n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Zyklus 1	151	147 (97,4%)	155	151 (97,4%)	153	151 (98,7%)	155	153 (98,7%)
Zyklus 3	141	137 (97,2%)	151	142 (94,0%)	149	137 (91,9%)	154	142 (92,2%)
Zyklus 5	138	134 (97,1%)	138	135 (97,8%)	147	134 (91,2%)	154	135 (87,7%)
Zyklus 7	131	128 (97,7%)	119	114 (95,8%)	146	128 (87,7%)	152	114 (75,0%)
Zyklus 9	118	111 (94,1%)	100	92 (92,0%)	144	111 (77,1%)	151	92 (60,9%)
Zyklus 11	105	99 (94,3%)	71	63 (88,7%)	143	99 (69,2%)	150	63 (42,0%)
Zyklus 13	89	82 (92,1%)	52	48 (92,3%)	143	82 (57,3%)	141	48 (34,0%)
Zyklus 15	71	65 (91,5%)	37	36 (97,3%)	141	65 (46,1%)	137	36 (26,3%)
Zyklus 17	54	51 (94,4%)	21	19 (90,5%)	136	51 (37,5%)	134	19 (14,2%)
Zyklus 19	43	37 (86,0%)	13	12 (92,3%)	135	37 (27,4%)	128	12 (9,4%)
Zyklus 21	35	30 (85,7%)	9	8 (88,9%)	133	30 (22,6%)	124	8 (6,5%)
Zyklus 23	26	25 (96,2%)	7	7 (100,0%)	129	25 (19,4%)	122	7 (5,7%)
Zyklus 25	17	16 (94,1%)	4	4 (100,0%)	127	16 (12,6%)	120	4 (3,3%)
Zyklus 27	14	12 (85,7%)	3	3 (100,0%)	126	12 (9,5%)	119	3 (2,5%)
Zyklus 29	11	11 (100,0%)	2	2 (100,0%)	125	11 (8,8%)	118	2 (1,7%)
Zyklus 31	6	6 (100,0%)	1	1 (100,0%)	125	6 (4,8%)	117	1 (0,9%)
Zyklus 33	5	4 (80,0%)	1	1 (100,0%)	125	4 (3,2%)	117	1 (0,9%)

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b]** **n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Zyklus 35	3	0 (0%)	1	0 (0%)	125	0 (0%)	115	0 (0%)
Zyklus 37	1	0 (0%)	1	0 (0%)	125	0 (0%)	114	0 (0%)
Zyklus 39	1	0 (0%)	0	-	125	0 (0%)	113	0 (0%)
Behandlungsende	65	49 (75,4%)	110	87 (79,1%)	153	49 (32,0%)	155	87 (56,1%)
Follow-Up 1[c]	-	-	-	-	152	23 (15,1%)	154	14 (9,1%)
Follow-Up 2[c]	-	-	-	-	139	16 (11,5%)	137	13 (9,5%)
Follow-Up 3[c]	-	-	-	-	132	9 (6,8%)	130	4 (3,1%)
Follow-Up 4[c]	-	-	-	-	129	6 (4,7%)	126	1 (0,8%)
Follow-Up 5[c]	-	-	-	-	128	1 (0,8%)	117	0 (0%)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (im Interventionsarm Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, im Kontrollarm Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed)
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der 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: (66)

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm, 1. Datenschnitt

Visite	***Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)**				***Compliance* ITT- Population[b] n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 1 [c]	-	-	65	65 (100,0%)	-	-	65	65 (100,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 5 [c]	-	-	46	44 (95,7%)	-	-	62	44 (71,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 9 [c]	-	-	33	27 (81,8%)	-	-	60	27 (45,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 13 [c]	-	-	18	13 (72,2%)	-	-	57	13 (22,8%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 17 [c]	-	-	7	6 (85,7%)	-	-	52	6 (11,5%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 21 [c]	-	-	4	3 (75,0%)	-	-	51	3 (5,9%)
Folgetherapie mit Amivantamab Zyklus 25 [c]	-	-	1	1 (100,0%)	-	-	50	1 (2,0%)
Folgetherapie mit Amivantamab Behandlungsende [c]	-	-	65	18 (27,7%)	-	-	65	18 (27,7%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 1 [c]	-	-	59	6 (10,2%)	-	-	59	6 (10,2%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 2 [c]	-	-	54	2 (3,7%)	-	-	54	2 (3,7%)

Visite	***Compliance*** **Population unter Behandlung[a] n (%)**				***Compliance*** **ITT- Population[b] n (%)**			
	Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab + Carboplatin+Pemetrexed**		**Carboplatin+Pemetrexed**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate**
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 3 [c]	-	-	50	4 (8,0%)	-	-	50	4 (8,0%)
Post Folgetherapie mit Amivantamab Follow Up 5 [c]	-	-	49	2 (4,1%)	-	-	49	2 (4,1%)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt, die noch mindestens eine Komponente der Studienbehandlung erhalten (für Patienten, die im Kontrollarm eine Folgetherapie mit Amivantamab erhalten Amivantamab als Monotherapie)
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Nach dem Abbruch der von Amivantamab als Folgetherapie erhalten Patienten die PRO-Befragungen nicht im Rahmen der Behandlungszyklen, sondern in den Follow Up Visiten.
c: Studienteilnehmer im Kontrollarm ist es gestattet nach Progress in eine Amivantamab Monotherapie überführt zu werden (optionale Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm)

Abkürzungen: ITT: Intention to treat n: Anzahl gültiger Beobachtungen

Quelle: (66)

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Symptomskalen* liegen zu Zyklus 1 im Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 97,4% und im Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 97,4%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten für die unter der Behandlung erhobenen Zyklen bis Zyklus 33 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 Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 98,7% und im Carboplatin+Pemetrexed-Arm bei 98,7%. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 9 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 7 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 und Tabelle 4-52 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% (Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed) und 96,1% (Carboplatin+Pemetrexed). Die mediane Nachbeobachtungsdauer unterscheidet sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Symptomskalen* beträgt 11,8 Monate für den Interventions- und 10,6 Monate für den Kontrollarm. Die Behandlungsdauer beträgt 9,7 Monate für den Interventions- und 6,7 Monate für den Kontrollarm. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

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.

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

Tabelle 4-53: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	68,074	19,906	151	68,433	19,875
Zyklus 3	137	70,134	17,522	142	70,599	19,441
Zyklus 5	134	68,781	18,214	135	70,247	18,815
Zyklus 7	128	70,443	17,211	114	73,319	17,217
Zyklus 9	111	69,670	17,830	92	72,192	17,264
Zyklus 11	99	70,791	18,648	63	71,429	18,374
Zyklus 13	82	71,443	16,304	48	70,660	16,398
Zyklus 15	65	70,385	17,494	36	68,287	20,970
Zyklus 17	51	69,935	15,993	19	71,930	14,490
Zyklus 19	37	72,072	14,987	12	75,694	10,334
Zyklus 21	30	70,556	17,608	8	77,083	16,517
Zyklus 23	25	74,000	12,105	7	73,810	13,113
Zyklus 25	16	73,958	14,232	4	83,333	13,608
Zyklus 27	12	70,139	12,028	3	72,222	19,245
Zyklus 29	11	65,909	13,152	2	83,333	0,000
Zyklus 31	6	61,111	17,213	1	83,333	-
Zyklus 33	4	62,500	20,972	1	83,333	-
Behandlungsende	49	52,041	24,148	87	60,920	23,478
Follow-Up 1	23	73,188	18,627	14	52,976	15,881
Follow-Up 2	16	62,500	16,102	13	50,000	17,678
Follow-Up 3	9	57,407	25,154	4	47,917	38,715
Follow-Up 4	6	70,833	20,917	1	66,667	-
Follow-Up 5	1	66,667	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand* im Behandlungsarm bei 68,074 und im Kontrollarm bei 68,433. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 52,041 und im Kontrollarm bei 60,920. In der Abbildung 4-23 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand* grafisch dargestellt.

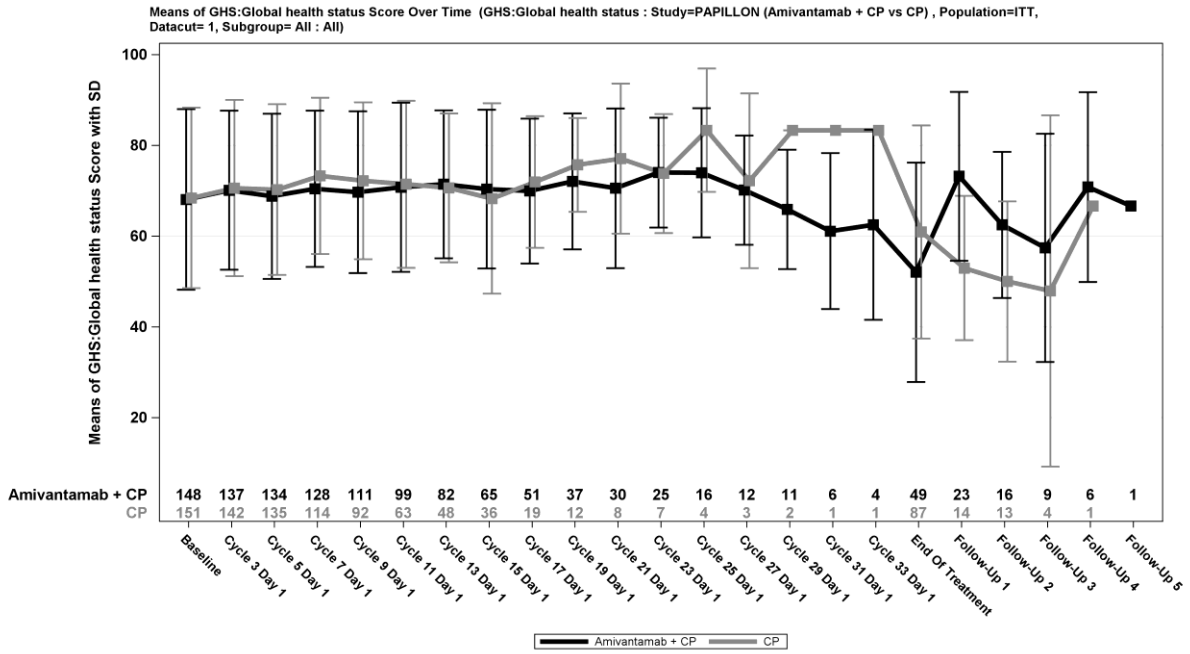


Abbildung 4-23: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-54: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	79,842	19,968	151	80,022	18,883
Zyklus 3	137	83,820	15,713	142	81,866	19,807
Zyklus 5	134	83,271	17,803	135	82,675	17,510
Zyklus 7	128	84,375	16,268	114	82,968	16,718
Zyklus 9	111	84,084	18,380	92	83,152	15,577
Zyklus 11	99	85,859	16,897	63	82,672	19,359
Zyklus 13	82	85,061	15,970	48	76,563	18,001
Zyklus 15	65	83,718	15,269	36	85,185	14,922
Zyklus 17	51	80,229	16,411	19	86,404	12,488
Zyklus 19	37	83,784	14,292	12	83,333	14,213
Zyklus 21	30	85,833	14,376	8	89,583	14,605
Zyklus 23	25	83,667	12,611	7	83,333	13,608
Zyklus 25	16	76,563	17,538	4	77,083	12,500
Zyklus 27	12	74,306	15,266	3	83,333	16,667
Zyklus 29	11	80,303	15,034	2	66,667	0,000
Zyklus 31	6	87,500	12,638	1	83,333	-
Zyklus 33	4	95,833	4,811	1	83,333	-
Behandlungsende	49	67,177	28,636	87	78,161	18,295
Follow-Up 1	23	85,145	17,033	14	80,357	17,174
Follow-Up 2	16	83,854	16,518	13	69,231	21,350
Follow-Up 3	9	73,148	31,672	4	60,417	38,112
Follow-Up 4	6	81,944	20,012	1	75,000	-
Follow-Up 5	1	83,333	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* im Behandlungsarm bei 79,842 und im Kontrollarm bei 80,022. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 67,177 und im Kontrollarm bei 78,161. In der Abbildung 4-24 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* grafisch dargestellt.

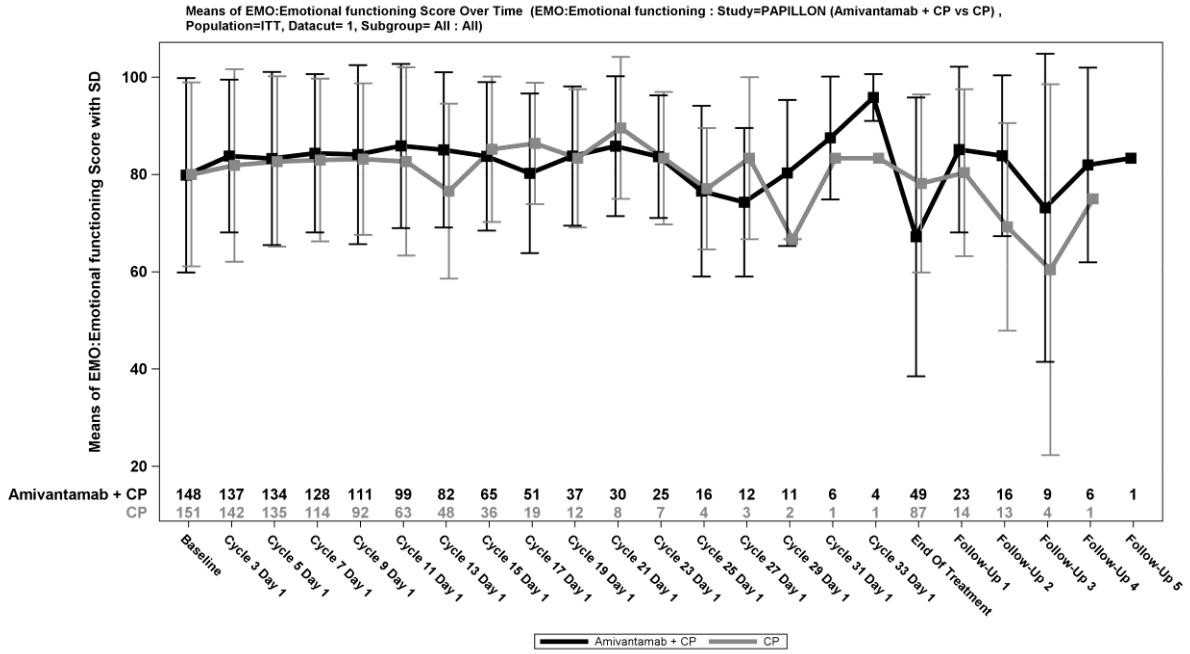


Abbildung 4-24: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-55: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	**Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed**			**Carboplatin+Pemetrexed**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
Baseline	148	88,176	18,263	151	87,528	17,870
Zyklus 3	137	88,321	15,703	142	86,033	17,602
Zyklus 5	134	86,318	17,917	135	86,790	16,802
Zyklus 7	128	87,760	16,665	114	86,988	15,641
Zyklus 9	111	85,736	17,093	92	87,138	13,098
Zyklus 11	99	86,364	17,555	63	86,243	15,709
Zyklus 13	82	88,415	13,274	48	82,639	15,740
Zyklus 15	65	81,282	19,656	36	84,259	16,877
Zyklus 17	51	81,699	17,718	19	86,842	17,194
Zyklus 19	37	83,333	17,568	12	88,889	16,412
Zyklus 21	30	86,111	15,215	8	91,667	12,599
Zyklus 23	25	84,000	16,302	7	90,476	8,909
Zyklus 25	16	83,333	16,102	4	87,500	8,333
Zyklus 27	12	77,778	17,885	3	88,889	9,623
Zyklus 29	11	83,333	14,907	2	83,333	0,000
Zyklus 31	6	88,889	8,607	1	100,00	-
Zyklus 33	4	79,167	15,957	1	100,00	-
Behandlungsende	49	74,830	27,243	87	79,310	20,643
Follow-Up 1	23	86,232	11,947	14	78,571	28,815
Follow-Up 2	16	83,333	22,771	13	82,051	20,929
Follow-Up 3	9	68,519	44,444	4	91,667	9,623
Follow-Up 4	6	80,556	26,701	1	83,333	-
Follow-Up 5	1	100,00	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* im Behandlungsarm bei 88,176 und im Kontrollarm bei 87,528. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 74,830 und im Kontrollarm bei 79,310. In der Abbildung 4-25 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* grafisch dargestellt.

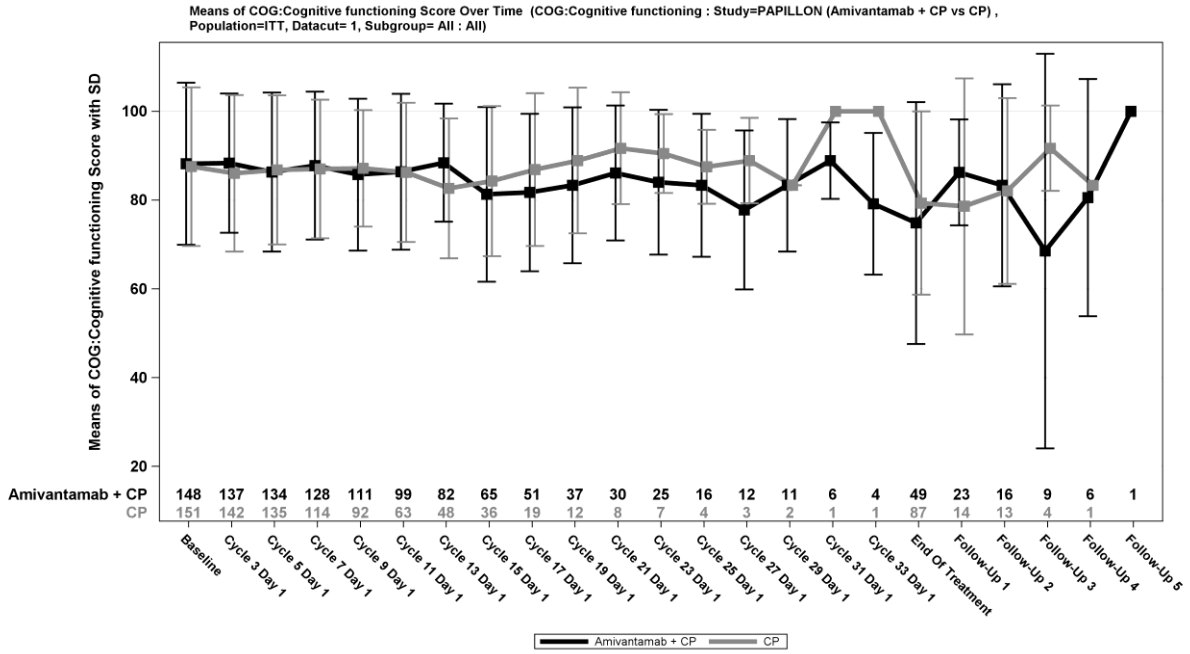


Abbildung 4-25: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-56: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	80,991	19,415	151	81,589	18,930
Zyklus 3	137	81,411	17,366	142	80,141	19,162
Zyklus 5	134	80,249	17,919	135	79,951	19,657
Zyklus 7	128	82,500	17,022	114	81,287	19,164
Zyklus 9	111	81,321	18,723	92	82,971	15,033
Zyklus 11	99	80,741	20,268	63	80,317	14,880
Zyklus 13	82	81,057	17,164	48	78,611	19,592
Zyklus 15	65	80,000	17,401	36	84,630	17,947
Zyklus 17	51	77,255	18,290	19	87,719	11,603
Zyklus 19	37	81,802	16,825	12	86,667	8,528
Zyklus 21	30	78,889	19,502	8	84,167	14,666
Zyklus 23	25	82,933	15,644	7	83,810	13,254
Zyklus 25	16	80,417	11,539	4	86,667	10,887
Zyklus 27	12	76,667	15,699	3	86,667	13,333
Zyklus 29	11	77,576	13,424	2	90,000	14,142
Zyklus 31	6	71,111	15,006	1	100,00	-
Zyklus 33	4	76,667	11,547	1	100,00	-
Behandlungsende	49	63,401	30,250	87	68,812	26,128
Follow-Up 1	23	78,551	19,793	14	74,762	24,693
Follow-Up 2	16	73,750	18,773	13	58,974	34,731
Follow-Up 3	9	73,333	19,720	4	65,000	44,347
Follow-Up 4	6	73,333	22,311	1	80,000	-
Follow-Up 5	1	86,667	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* im Behandlungsarm bei 80,991 und im Kontrollarm bei 81,589. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 63,401 und im Kontrollarm bei 68,812. In der Abbildung 4-26 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* grafisch dargestellt.

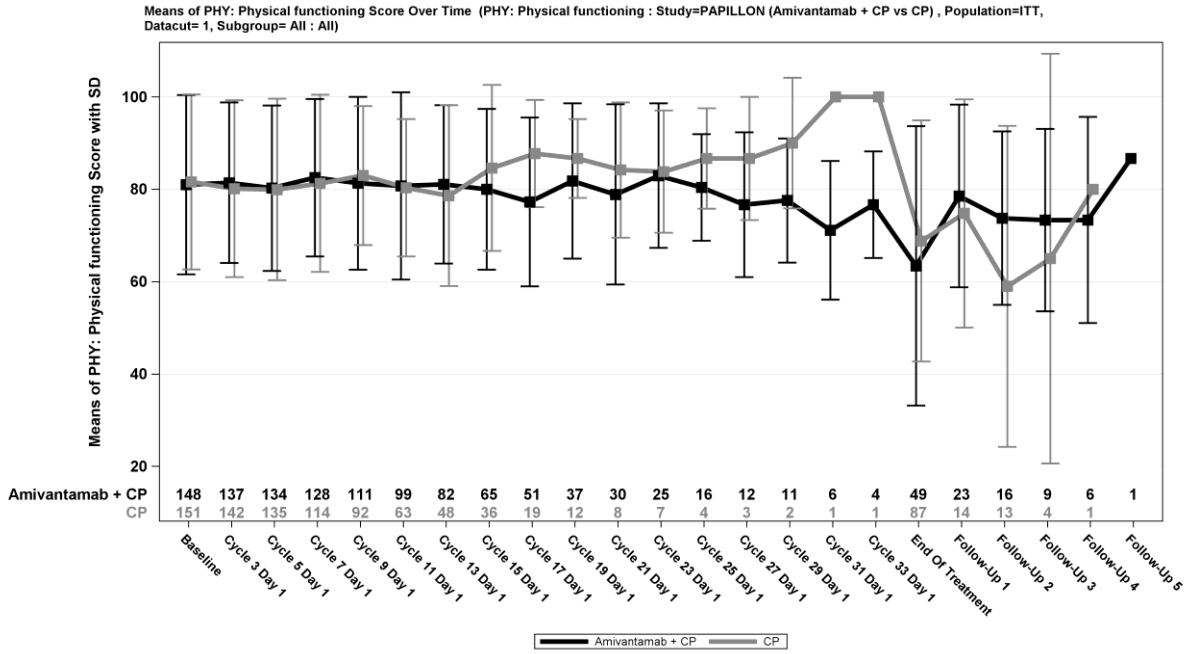


Abbildung 4-26: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-57: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	77,252	27,296	151	76,932	26,726
Zyklus 3	137	76,764	24,115	142	75,469	26,976
Zyklus 5	134	76,866	25,845	135	77,037	25,257
Zyklus 7	128	78,646	23,933	114	78,509	25,254
Zyklus 9	111	79,429	22,803	92	81,522	20,592
Zyklus 11	99	76,094	24,990	63	78,571	23,461
Zyklus 13	82	76,829	24,393	48	74,653	20,910
Zyklus 15	65	74,615	21,063	36	85,648	18,752
Zyklus 17	51	72,549	27,044	19	85,088	15,610
Zyklus 19	37	77,928	23,588	12	81,944	18,060
Zyklus 21	30	75,556	28,275	8	83,333	25,198
Zyklus 23	25	78,000	25,784	7	80,952	14,996
Zyklus 25	16	68,750	22,669	4	79,167	15,957
Zyklus 27	12	69,444	21,122	3	72,222	19,245
Zyklus 29	11	68,182	28,338	2	83,333	23,570
Zyklus 31	6	72,222	25,092	1	83,333	-
Zyklus 33	4	79,167	31,549	1	100,00	-
Behandlungsende	49	57,823	35,372	87	64,368	31,353
Follow-Up 1	23	72,464	29,133	14	63,095	28,629
Follow-Up 2	16	72,917	28,464	13	47,436	31,802
Follow-Up 3	9	68,519	35,789	4	54,167	41,667
Follow-Up 4	6	61,111	32,773	1	66,667	-
Follow-Up 5	1	100,00	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* im Behandlungsarm bei 77,252 und im Kontrollarm bei 76,932. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 57,823 und im Kontrollarm bei 64,368. In der Abbildung 4-27 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* grafisch dargestellt.

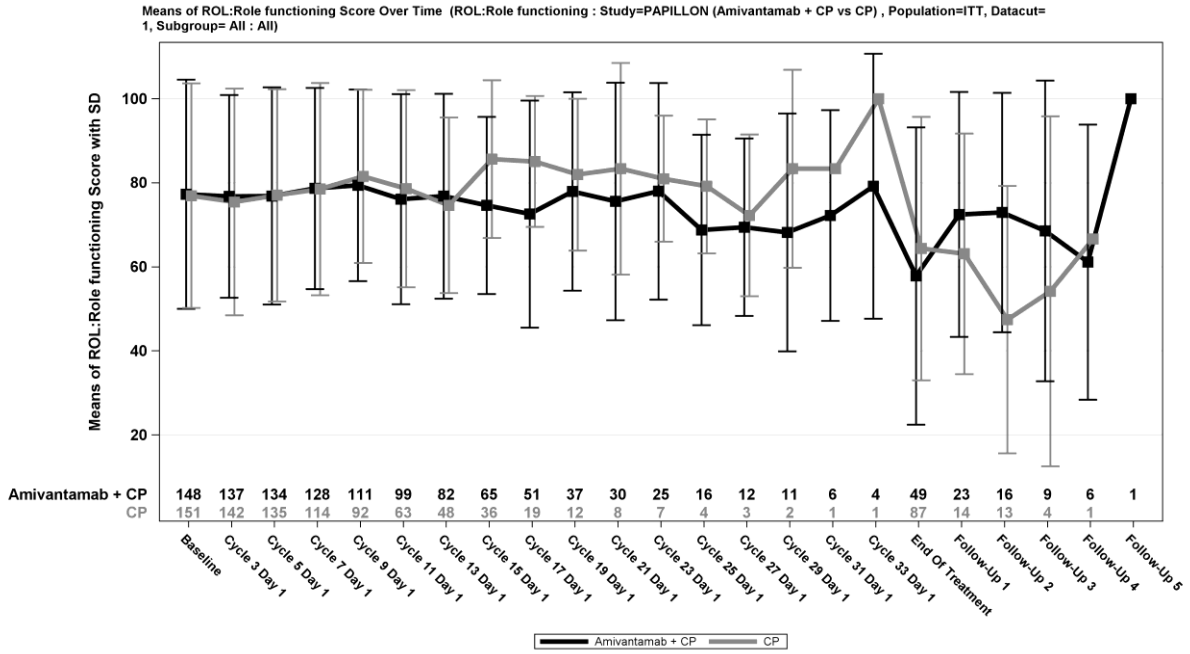


Abbildung 4-27: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-58: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PAPILLON	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed			Carboplatin+Pemetrexed		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	148	79,730	24,555	151	78,256	25,676
Zyklus 3	137	77,981	21,383	142	76,878	24,136
Zyklus 5	134	74,876	25,993	135	77,778	24,092
Zyklus 7	128	77,865	23,580	114	80,263	22,996
Zyklus 9	111	77,778	24,030	92	80,797	23,947
Zyklus 11	99	77,273	25,914	63	80,688	22,039
Zyklus 13	82	76,626	23,839	48	79,514	22,345
Zyklus 15	65	74,872	23,222	36	80,093	18,179
Zyklus 17	51	73,856	24,778	19	82,456	18,818
Zyklus 19	37	78,829	22,446	12	87,500	14,434
Zyklus 21	30	74,444	23,462	8	81,250	13,909
Zyklus 23	25	77,333	22,505	7	78,571	23,002
Zyklus 25	16	73,958	18,226	4	79,167	15,957
Zyklus 27	12	72,222	26,905	3	77,778	9,623
Zyklus 29	11	72,727	20,101	2	75,000	11,785
Zyklus 31	6	69,444	22,153	1	100,00	-
Zyklus 33	4	87,500	15,957	1	100,00	-
Behandlungsende	49	61,565	36,831	87	69,923	28,625
Follow-Up 1	23	68,841	22,079	14	64,286	24,335
Follow-Up 2	16	73,958	29,795	13	60,256	25,944
Follow-Up 3	9	61,111	32,275	4	33,333	47,140
Follow-Up 4	6	77,778	20,184	1	66,667	-
Follow-Up 5	1	66,667	-	-	-	-

a: In dieser Tabelle werden die Verlaufswerte für alle Erhebungszeitpunkte dargestellt, zu denen für beide Studienarme eine Erhebung vorgesehen war. Weitere Erhebungszeitpunkte für den Kontrollarm werden im Zusatzdokument dargestellt. (66)

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: (66)

Zu Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* im Behandlungsarm bei 79,730 und im Kontrollarm bei 78,256. Der Mittelwert zum Behandlungsende liegt im Behandlungsarm bei 61,565 und im Kontrollarm bei 69,923. In der Abbildung 4-28 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* grafisch dargestellt.

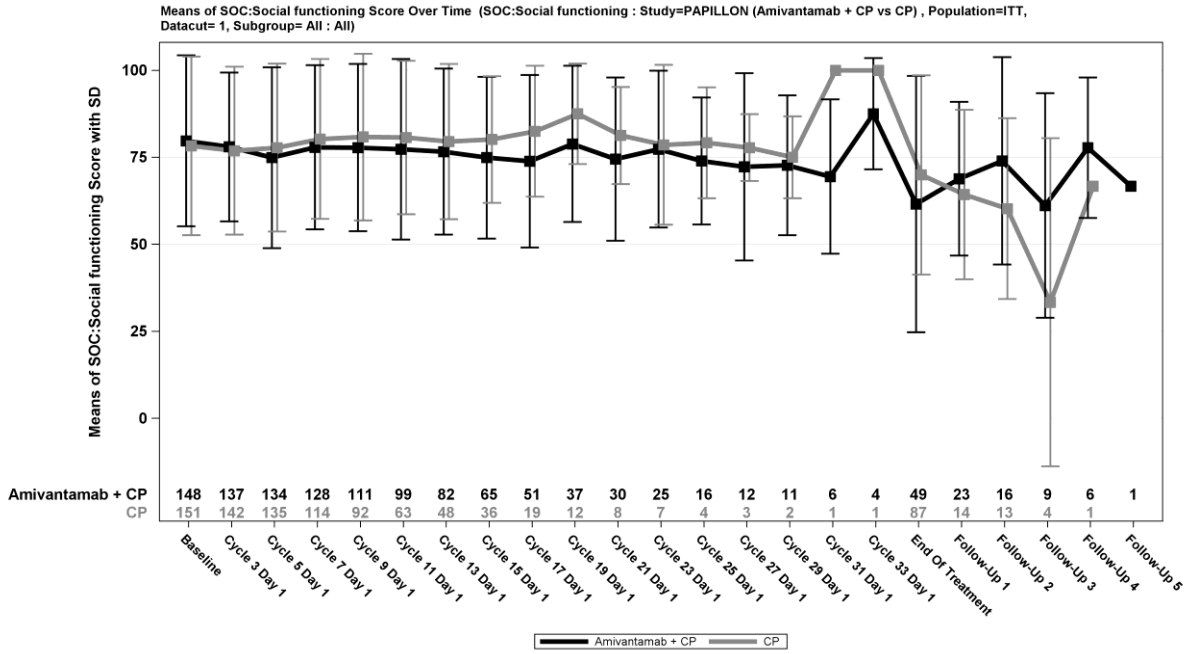


Abbildung 4-28: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
PAPILLON	77/153 (50,3%)	8,31 [5,65; 13,63]	95/155 (61,3%)	5,06 [4,34; 7,33]	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0561	0,82 [0,67; 1,00] p=0,0564	-10,90% [-21,90%; 0,10%] p=0,0526	0,81 [0,59; 1,09] p=0,1683
Emotionale Funktion								
PAPILLON	66/153 (43,1%)	12,75 [9,56; 18,69]	70/155 (45,2%)	14,26 [7,13; 23,36]	0,93 [0,59; 1,46] p=0,7388	0,96 [0,74; 1,23] p=0,7373	-1,90% [-12,90%; 9,10%] p=0,7371	0,96 [0,68; 1,34] p=0,7985
Kognitive Funktion								
PAPILLON	81/153 (52,9%)	5,65 [4,27; 12,22]	106/155 (68,4%)	4,96 [3,52; 6,41]	0,51 [0,32; 0,82] p=0,0050	0,77 [0,64; 0,93] p=0,0054	-15,60% [-26,30%; -4,90%] p=0,0042	0,74 [0,56; 1,00] p=0,0471
Physische Funktion								
PAPILLON	83/153 (54,2%)	8,38 [4,60; 11,27]	92/155 (59,4%)	6,93 [4,67; 9,17]	0,81 [0,51; 1,27] p=0,3551	0,91 [0,75; 1,11] p=0,3553	-5,20% [-16,10%; 5,80%] p=0,3537	0,97 [0,72; 1,31] p=0,8543

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Rollenfunktion								
PAPILLON	92/153 (60,1%)	4,24 [2,89; 6,04]	101/155 (65,2%)	4,50 [3,09; 5,58]	0,80 [0,50; 1,28] p=0,3481	0,92 [0,78; 1,09] p=0,3469	-5,10% [-15,70%; 5,50%] p=0,3452	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8553
Soziale Funktion								
PAPILLON	88/153 (57,5%)	4,27 [3,02; 11,27]	104/155 (67,1%)	4,24 [3,35; 5,58]	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0869	0,86 [0,72; 1,02] p=0,0887	-9,50% [-20,30%; 1,30%] p=0,0846	0,85 [0,64; 1,14] p=0,2737

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Die Stratifikationsfaktoren sind ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 77 Ereignisse (50,3%) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (61,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,31 Monate im Behandlungsarm und 5,06 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,81 [0,59; 1,09]; p=0,1683).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (43,1%) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (45,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,75 Monate im Behandlungsarm und 14,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,96 [0,68; 1,34]; p=0,7985).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 81 Ereignisse (52,9%) und im Kontrollarm 106 Ereignisse (68,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (0,51 [0,32; 0,82]; p=0,0050), das Relative Risiko (0,77 [0,64; 0,93]; p=0,0054) und die Risikodifferenz (-15,60% [-26,30%; -4,90%]; p=0,0042) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,65 Monate im Behandlungsarm und 4,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,74 [0,56; 1,00]; p=0,0471).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion- Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (54,2%) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (59,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,38 Monate im Behandlungsarm und 6,93 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,97 [0,72; 1,31]; p=0,8543).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 92 Ereignisse (60,1%) und im Kontrollarm 101 Ereignisse (65,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,24 Monate im Behandlungsarm und 4,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,03 [0,77; 1,37]; p=0,8553).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion- Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 88 Ereignisse (57,5%) und im Kontrollarm 104 Ereignisse (67,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,27 Monate im Behandlungsarm und 4,24 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,85 [0,64; 1,14]; p=0,2737).

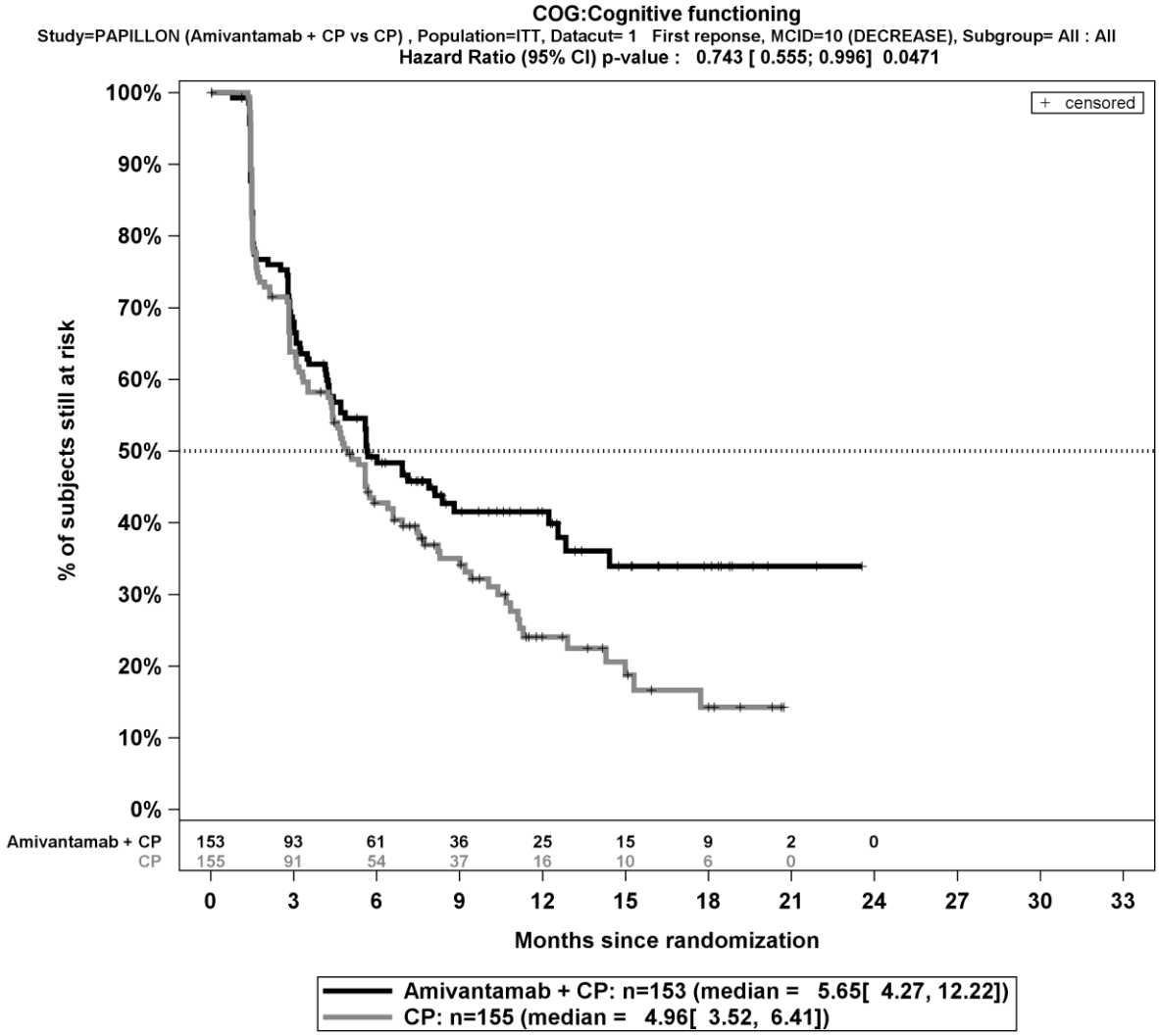


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion– Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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.

4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit – UE

Tabelle 4-60: Operationalisierung von *unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	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 Kodierung der UE wird gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v23.0) vorgenommen (47). Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt: • Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 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 Spräche übersetzt. Es werden darüber hinaus unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Als UE von besonderem Interesse werden in der Studie PAPILLON die folgenden präspezifizierten unerwünschten Ereignisse bezeichnet: • Hautausschlag • Infusionsbedingte Reaktionen • 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 ≥ 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) Gesamtrate der Abbrüche wegen UE, die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig dargestellt. Die Auswertung erfolgt für die Safety-Population für den Datenschnitt am 03. Mai 2023.
Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesauschuss; 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 4-61: 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
PAPILLON	Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	Schwere UE ≥ CTCAE Grad 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE von besonderem Interesse: Hautausschlag	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung	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: unerwünschtes Ereignis.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden unverblindet erhoben. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE bzw. IWCLL 2008 (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) Kriterien, woraus sie anschließend in MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety Population beträgt zwei Patienten im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (1,3%) und keinen Patienten im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (0%). 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.

Weiterhin können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führen, kann eine informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen. Therapieabbrüche infolge von Unerwünschten konkurrieren mit Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie. In beiden Studienarmen haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer *Jegliche unerwünschten Ereignisse* erfahren (Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed-Arm: 100,0%, Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed-Arm: 98,1%). Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden. Für die Endpunkte *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ist im Kontrollarm ein großer Teil der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie PAPILLON für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern im Interventionsarm (Mediane Behandlungsdauer: 10,7 Monate) und im Kontrollarm (Mediane Behandlungsdauer: 7,7 Monate) wird ein Vergleich durch zeitadjustierte Analysen zwischen den beiden Armen hinsichtlich der Verträglichkeit vorgenommen.

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

4.3.1.3.1.7.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – RCT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)								
PAPILLON	151/151 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	152/155 (98,1%)	0,13 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,02 [1,00; 1,04] p=0,0834	1,90% [-0,20%; 4,10%] p=0,0818	1,87 [1,47; 2,37] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
PAPILLON	56/151 (37,1%)	NA [14,29; NA]	48/155 (31,0%)	NA [10,84; NA]	1,32 [0,82; 2,11] p=0,2529	1,20 [0,88; 1,64] p=0,2535	6,20% [-4,40%; 16,90%] p=0,2525	1,10 [0,74; 1,63] p=0,6306
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)								
PAPILLON	114/151 (75,5%)	2,33 [1,35; 4,21]	83/155 (53,5%)	6,41 [3,58; 9,07]	2,69 [1,65; 4,39] p<0,0001	1,41 [1,19; 1,68] p<0,0001	22,00% [11,60%; 32,50%] p<0,0001	1,67 [1,26; 2,23] p=0,0004
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen								
PAPILLON	36/151 (23,8%)	NA [NA; NA]	16/155 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,43; 5,13] p=0,0018	2,31 [1,34; 3,97] p=0,0026	13,50% [5,20%; 21,80%] p=0,0015	2,04 [1,12; 3,69] p=0,0190

Studie	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen								
PAPILLON	14/151 (9,3%)	NA [NA; NA]	14/155 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,48; 2,25] p=0,9269	1,03 [0,51; 2,09] p=0,9265	0,3% [-6,2%; 6,80%] p=0,9267	0,79 [0,37; 1,68] p=0,541

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 151 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 152 Ereignisse (98,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,07 Monate im Behandlungsarm und 0,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,87 [1,47; 2,37]; p<0,0001).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (37,1%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (31,0%). 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 (1,10 [0,74; 1,63]; p=0,6306).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* im Behandlungsarm 114 Ereignisse (75,5%) und im Kontrollarm 83 Ereignisse (53,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,33 Monate im Behandlungsarm und 6,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,67 [1,26; 2,23]; p=0,0004).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (23,8%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (10,3%). 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 (2,04 [1,12; 3,69]; p=0,0190).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (9,3%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (9,0%). 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 (0,79 [0,37; 1,68]; p=0,541).

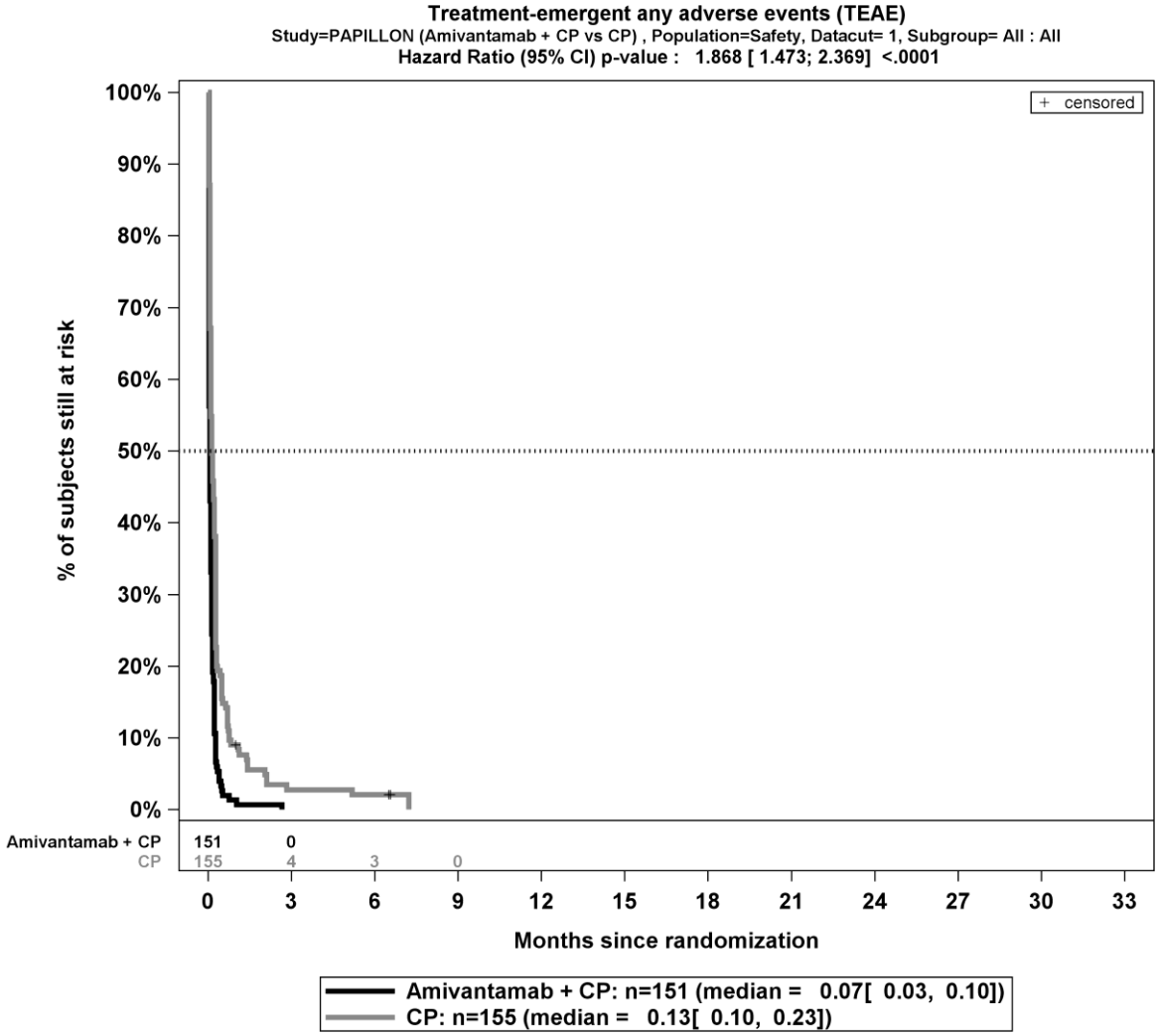


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

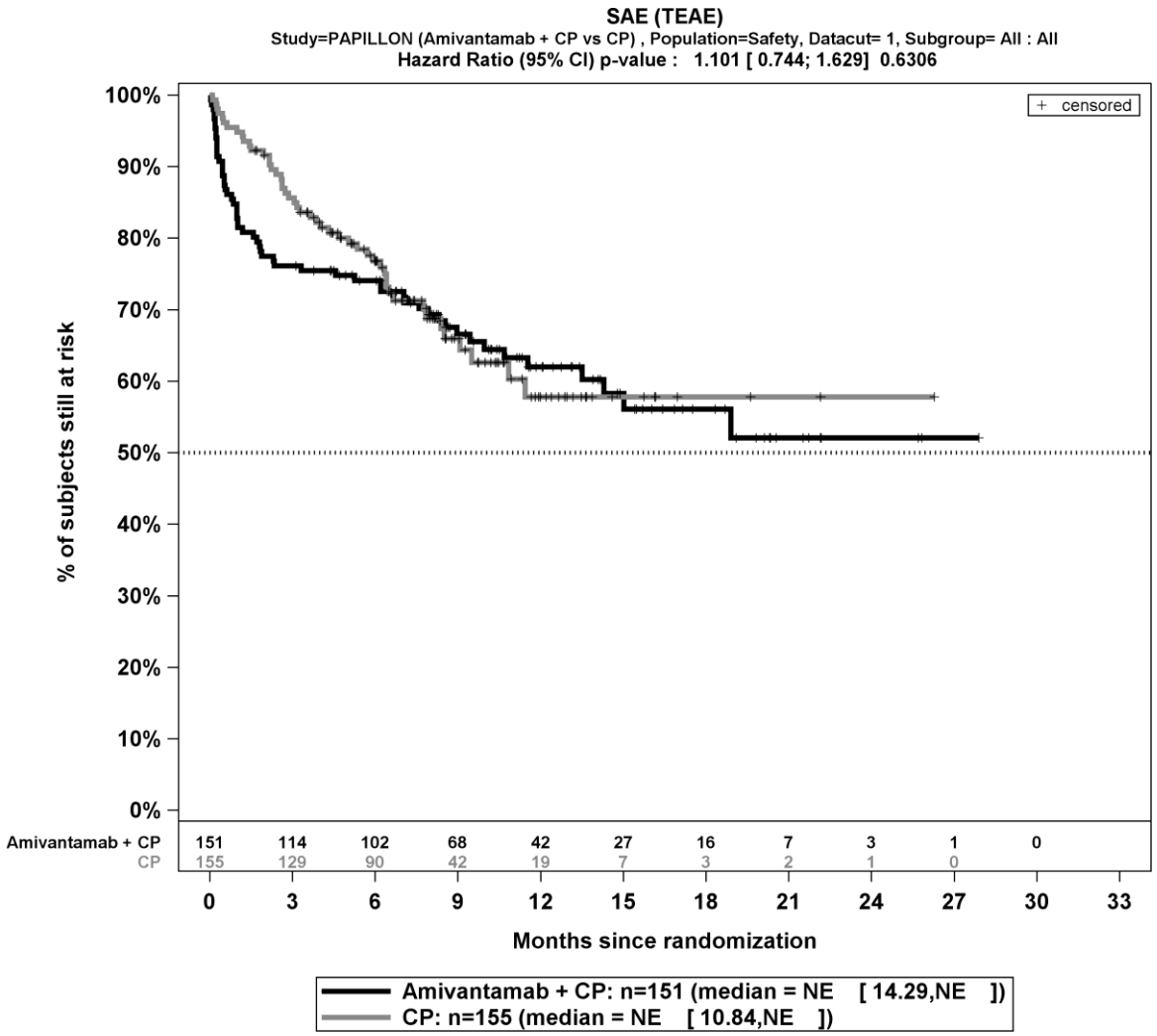


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

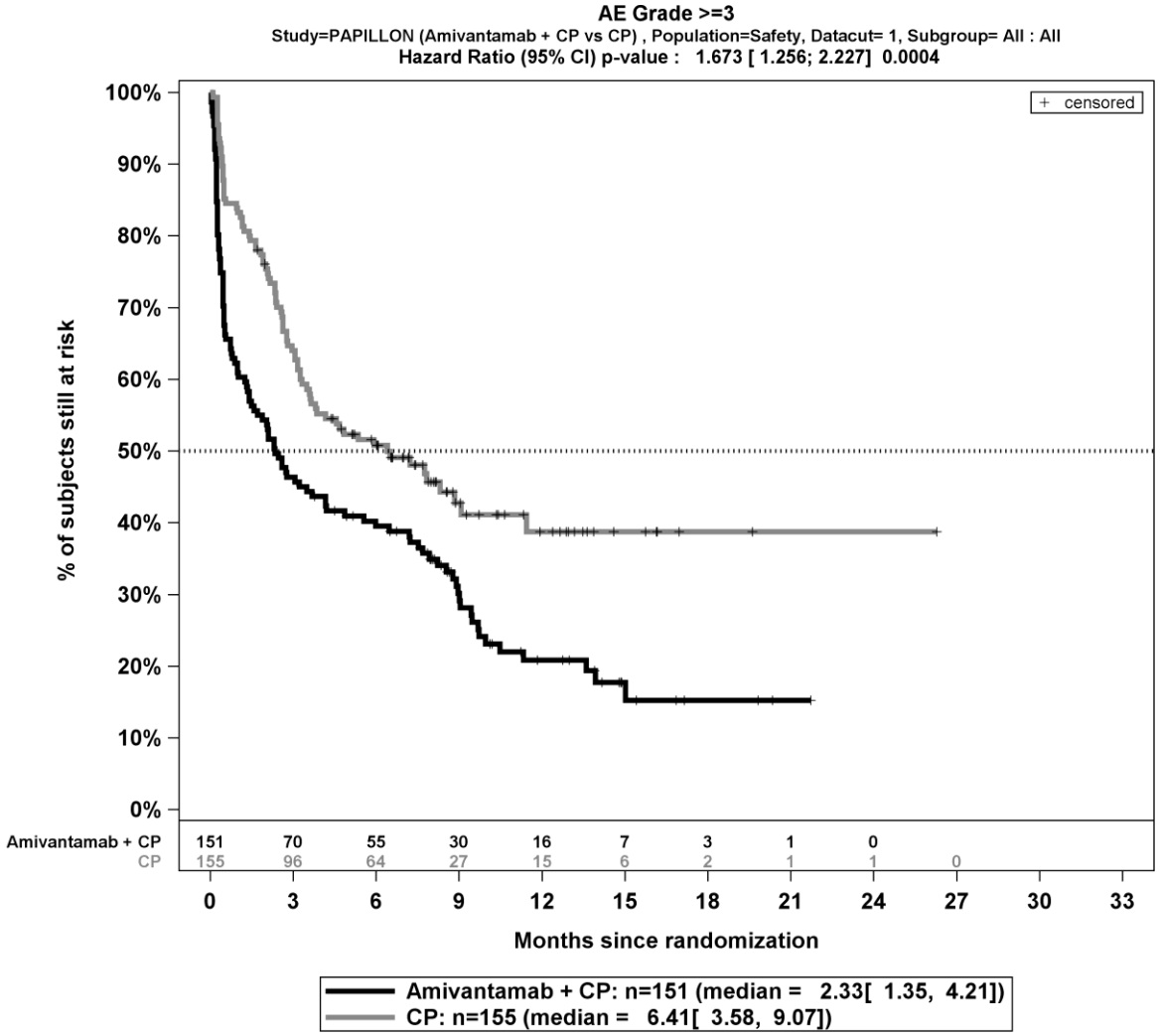


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

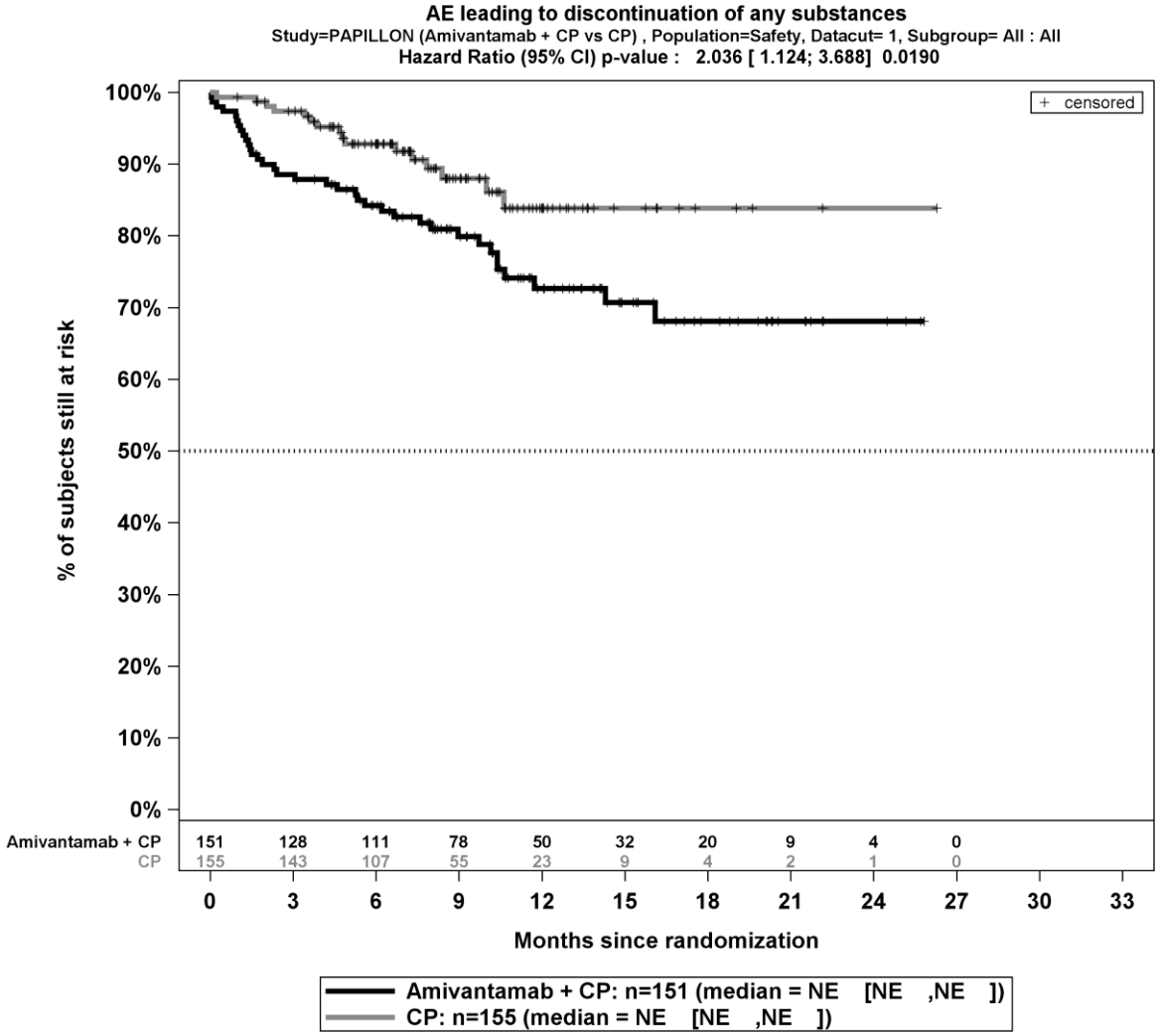


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

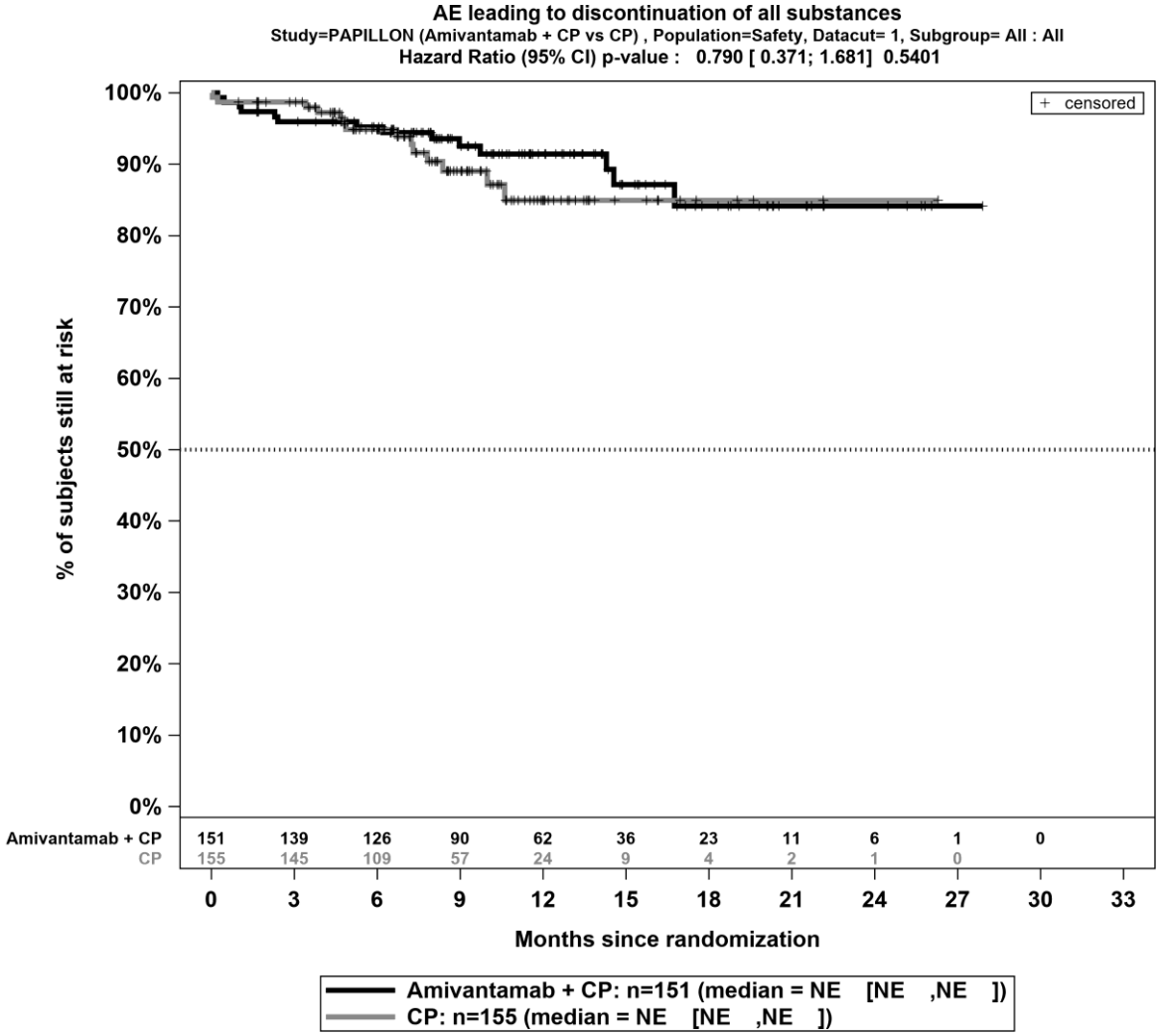


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Tabelle 4-63: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+Carboplatin +Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Hautausschlag								
PAPILLON	135/151 (89,4%)	0,43 [0,36; 0,46]	28/155 (18,1%)	NA [NA; NA]	39,30 [19,99; 77,26] p<0,0001	4,94 [3,52; 6,95] p<0,0001	71,30% [63,50%; 79,10%] p<0,0001	12,78 [8,34; 19,59] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag								
PAPILLON	7/151 (4,6%)	NA [NA; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,60% [1,30%; 8,00%] p=0,0069	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Hautausschlag								
PAPILLON	29/151 (19,2%)	NA [NA; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,10% [12,80%; 25,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse: Hautausschlag* im Behandlungsarm 135 Ereignisse (89,4%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (18,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,43 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (12,78 [8,34; 19,59]; p<0,0001).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag* im Behandlungsarm sieben Ereignisse (4,6%) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Hautausschlag* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (19,2%) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

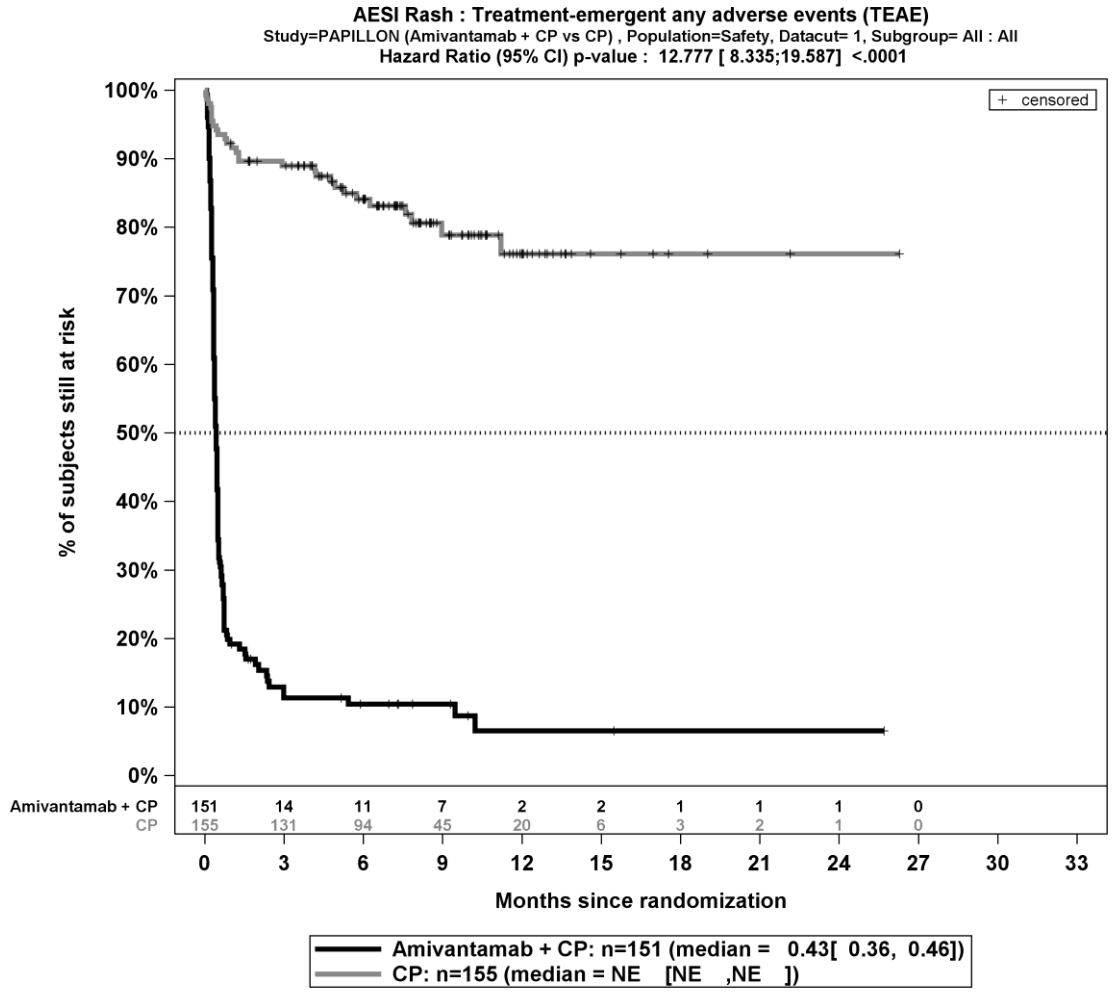


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse: Hautausschlag* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

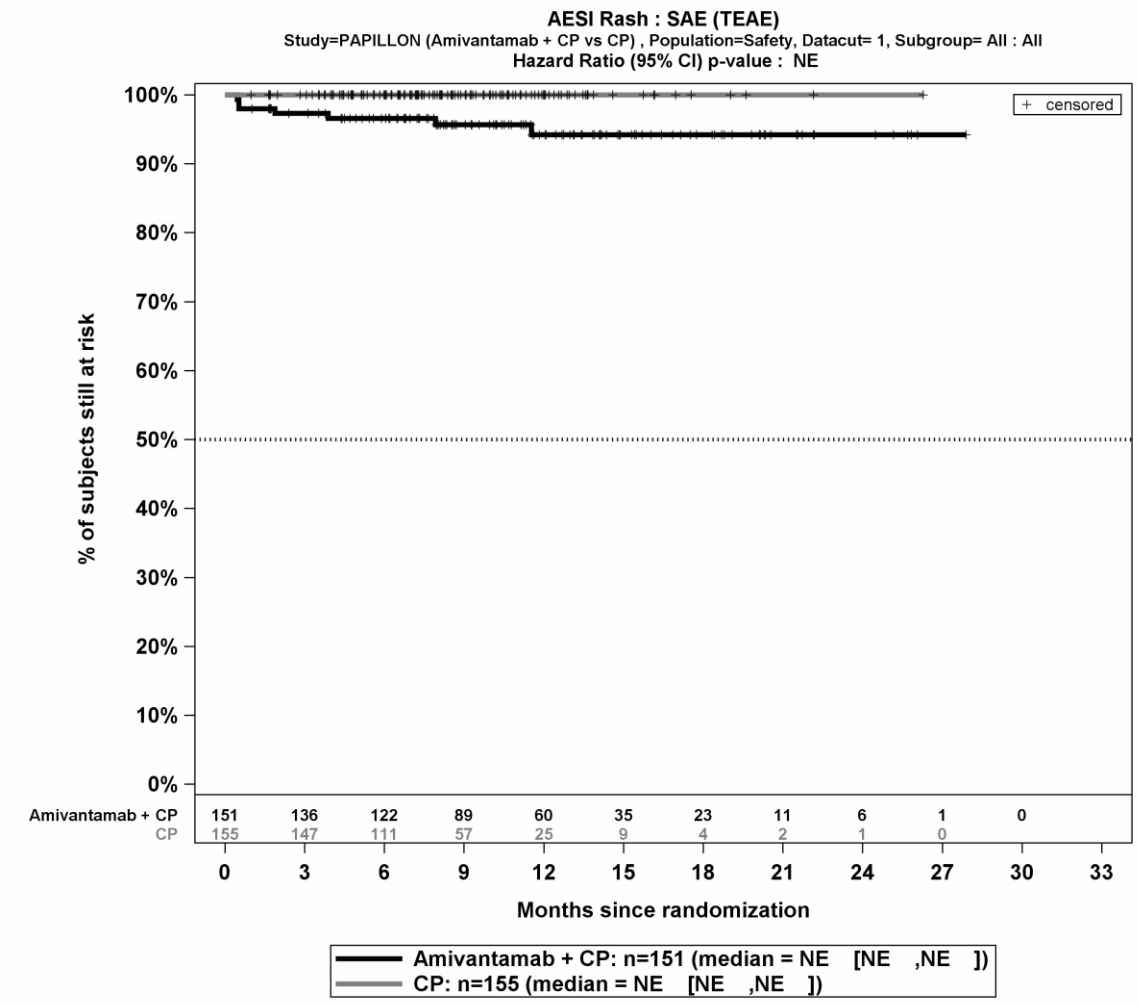


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

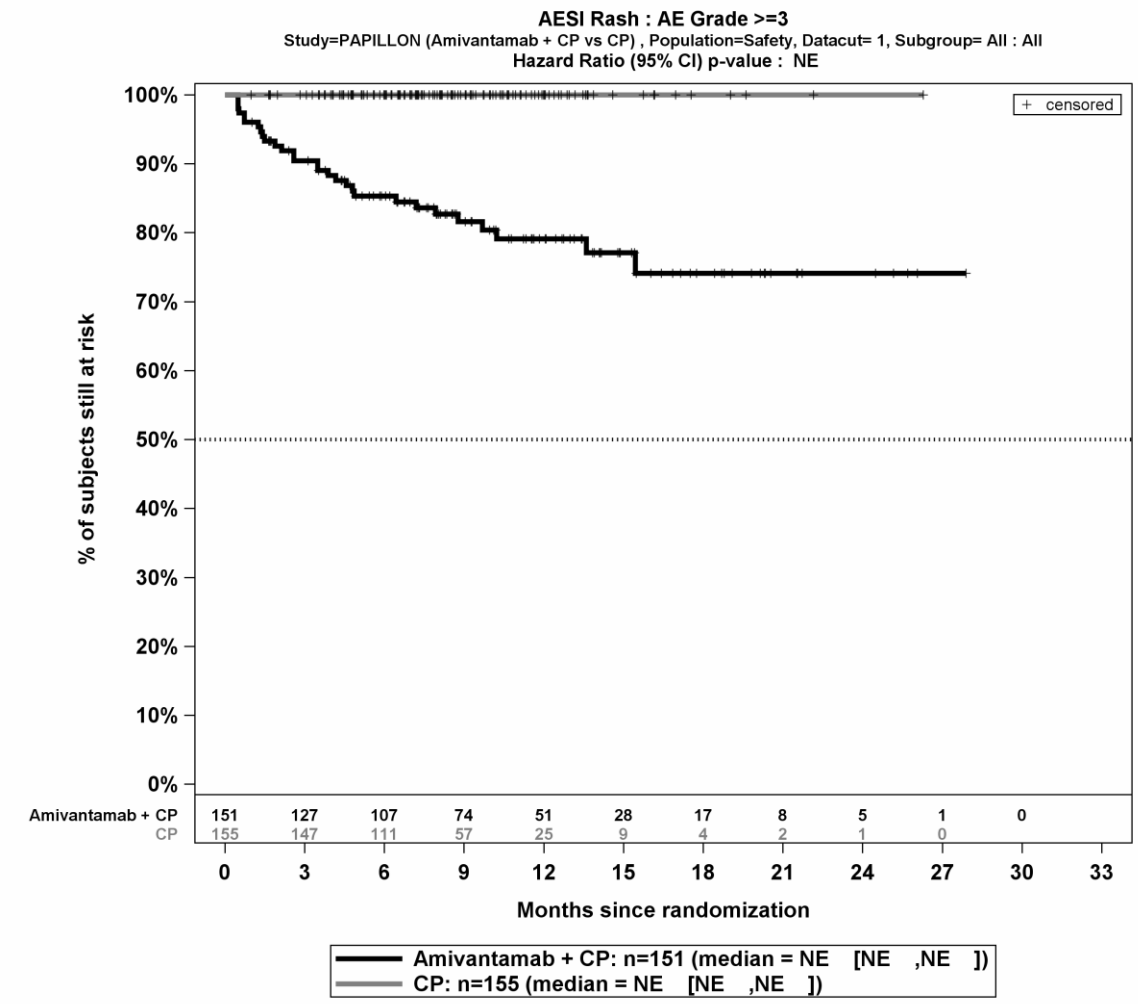


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Hautausschlag* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen								
PAPILLON	63/151 (41,7%)	NA [10,64; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	57,23 [13,29; 246,39] p<0,0001	31,56 [8,01; 124,28] p<0,0001	40,40% [32,40%; 48,50%] p<0,0001	48,89 [11,73; 203,70] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen								
PAPILLON	1/151 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,60%; 1,90%] p=0,3189	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Infusionsbedingte Reaktionen								
PAPILLON	2/151 (1,3%)	NA [NA; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-0,50%; 3,10%] p=0,1585	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (41,7%) und im Kontrollarm zwei Ereignisse (1,3%). 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 (48,89 [11,73; 203,70]; p<0,0001).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen* im Behandlungsarm ein Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Infusionsbedingte Reaktionen* im Behandlungsarm zwei Ereignisse (1,3%) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

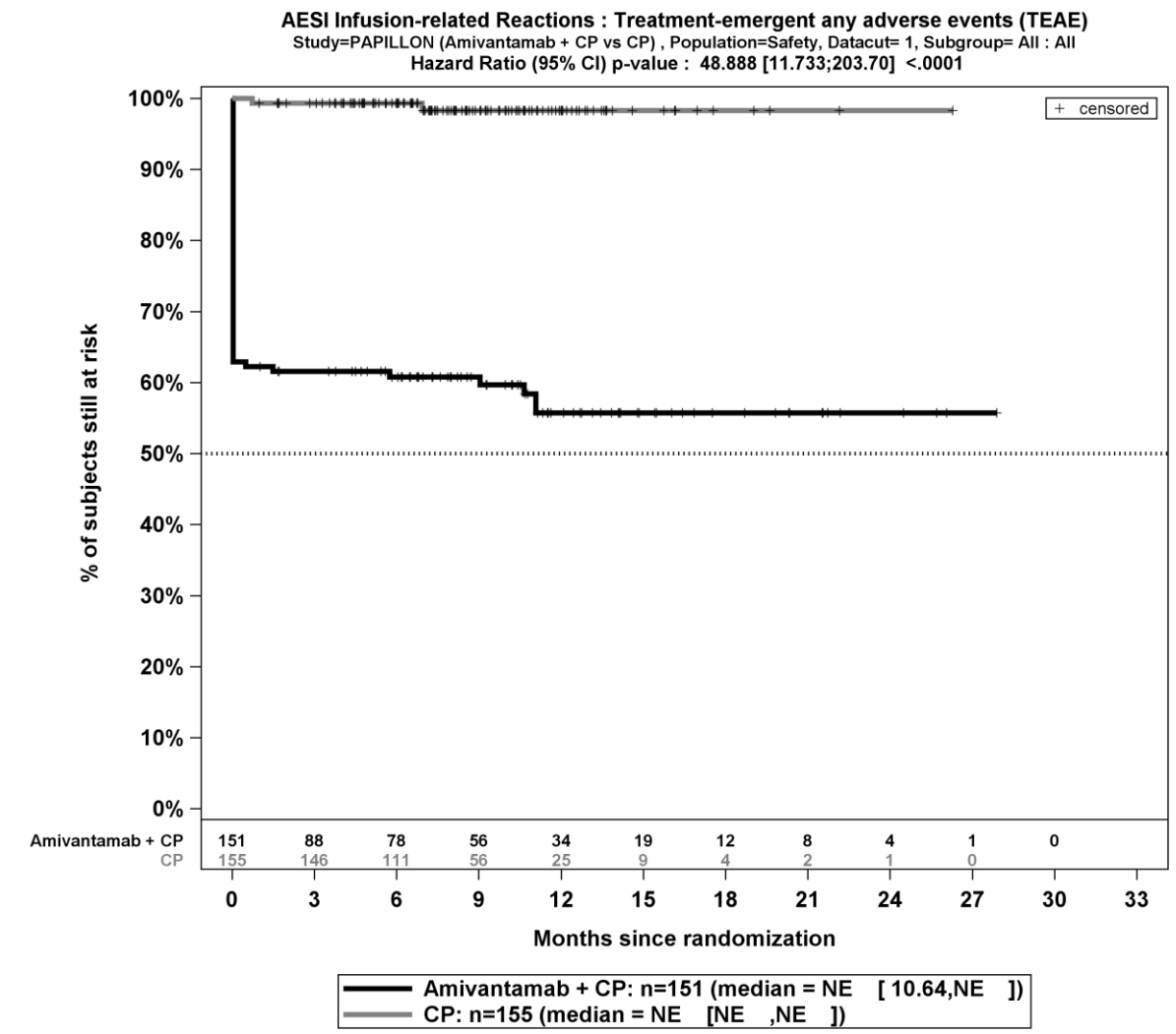


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

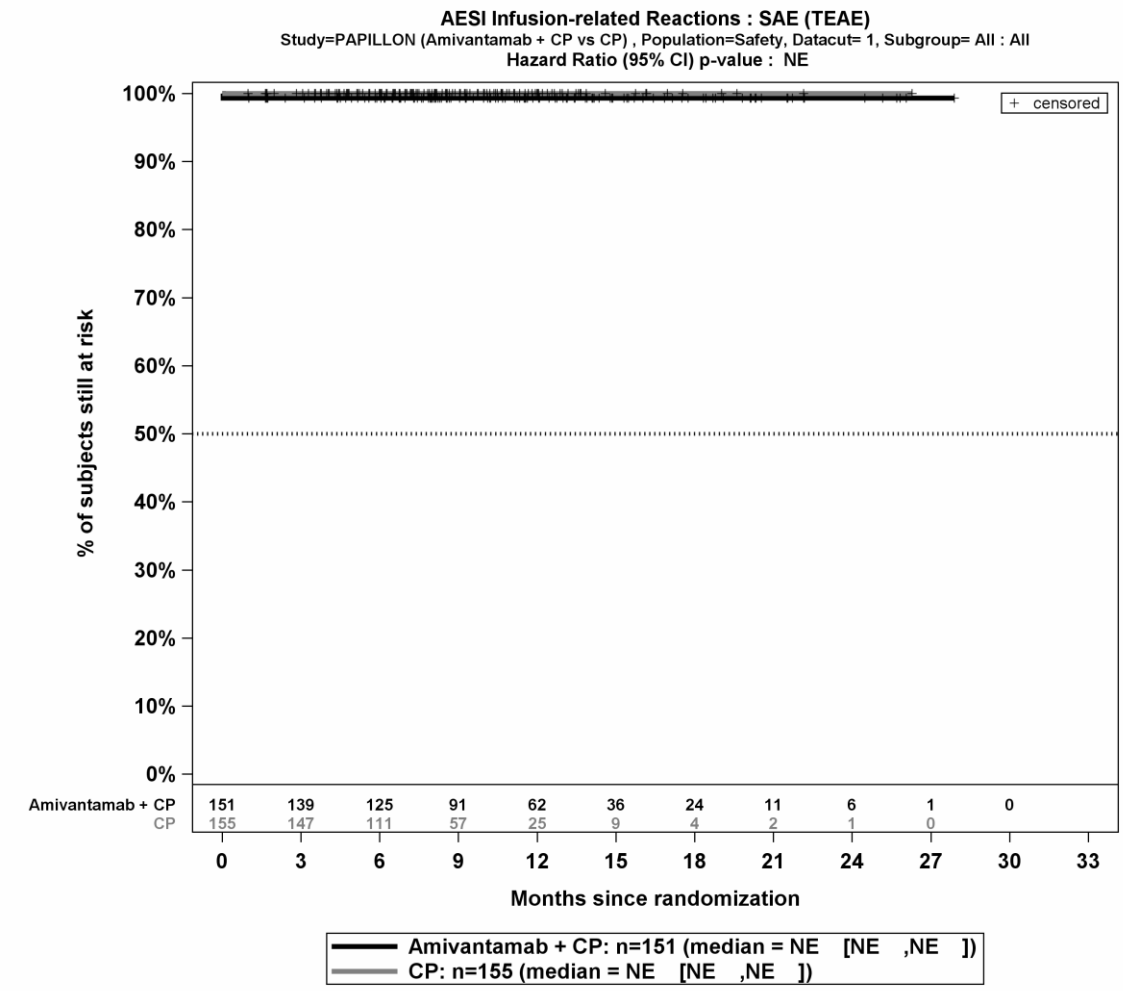


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Infusionsbedingte Reaktionen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

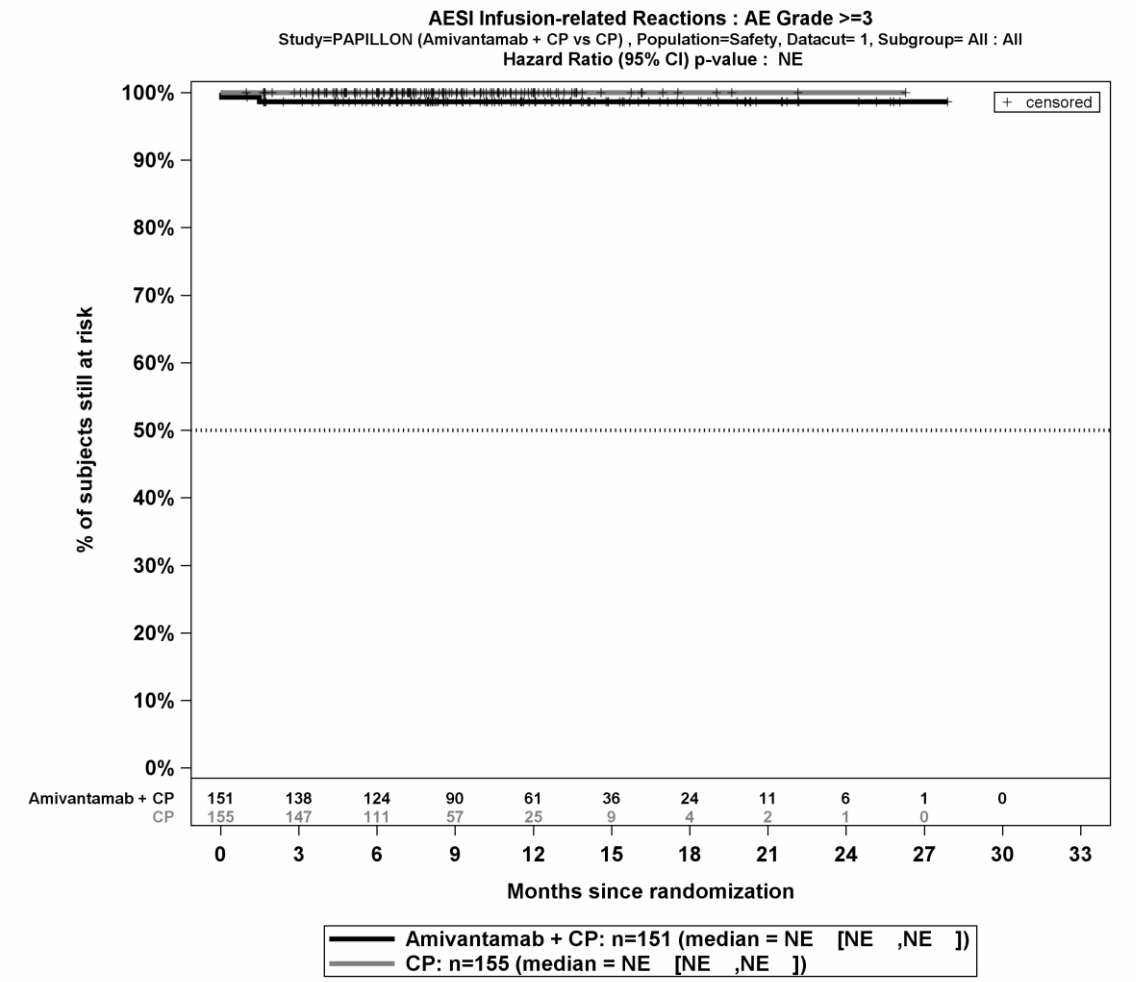


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Infusionsbedingte Reaktionen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung

Tabelle 4-65: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung								
PAPILLON	4/151 (2,6%)	NA [NA; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [0,10%; 5,30%] p=0,0399	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung								
PAPILLON	4/151 (2,6%)	NA [NA; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [0,10%; 5,30%] p=0,0399	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Interstitielle Lungenerkrankung								
PAPILLON	4/151 (2,6%)	NA [NA; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [0,10%; 5,30%] p=0,0399	NA [NA; NA] NA

Studie	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung* im Behandlungsarm vier Ereignisse (2,6%) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung* im Behandlungsarm vier Ereignisse (2,6%) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Interstitielle Lungenerkrankung* im Behandlungsarm vier Ereignisse (2,6%) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

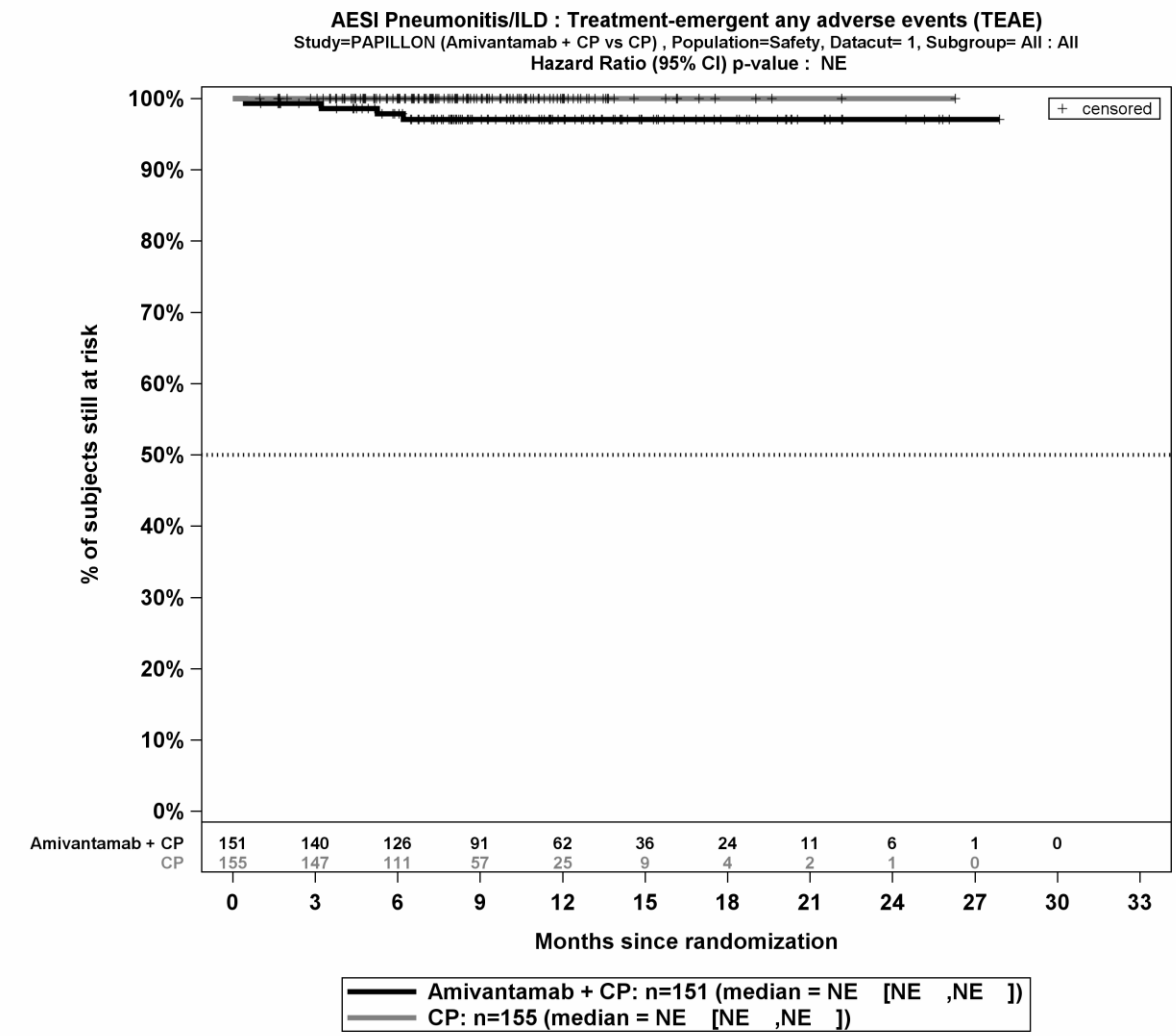


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

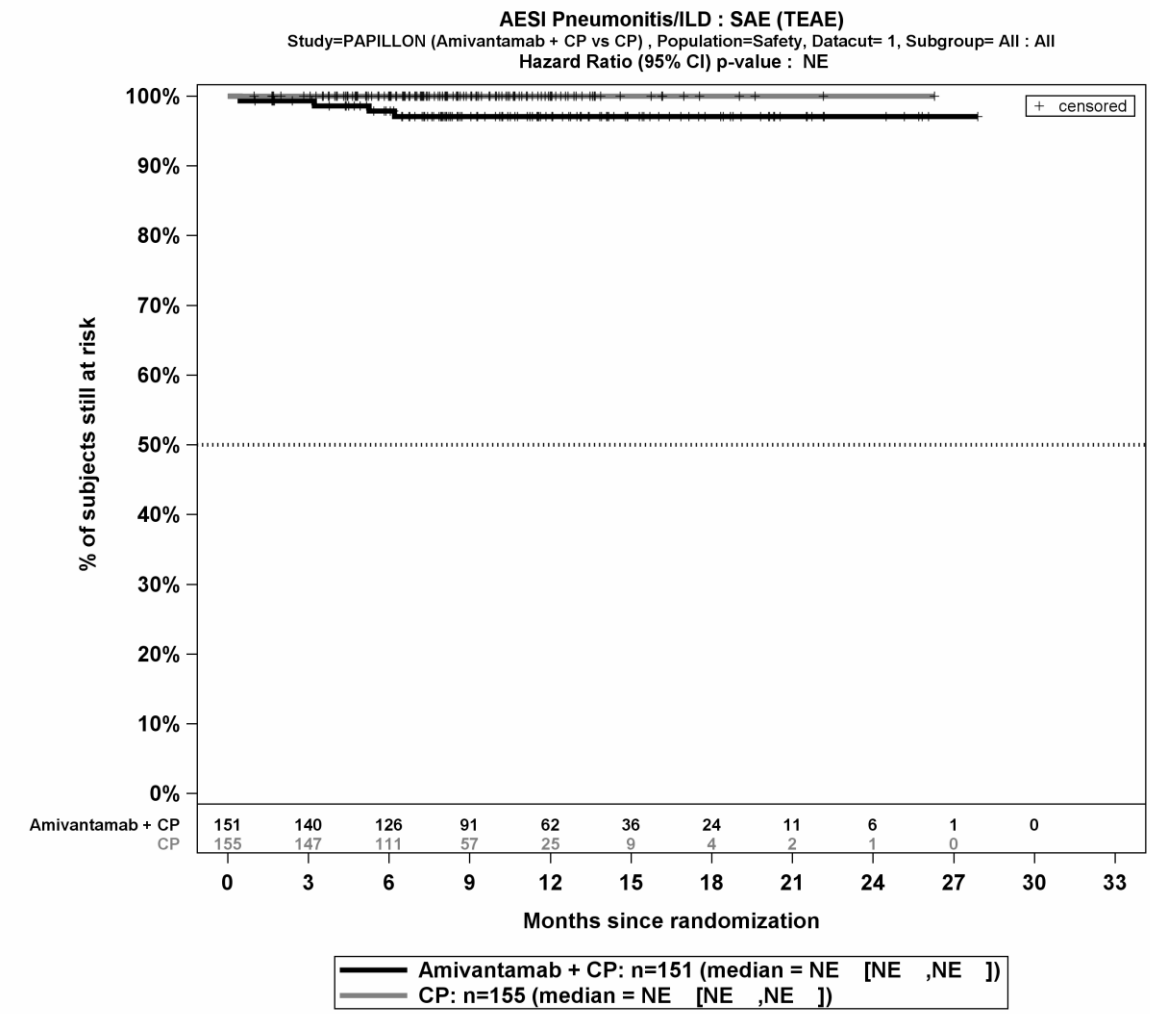


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Interstitielle Lungenerkrankung* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

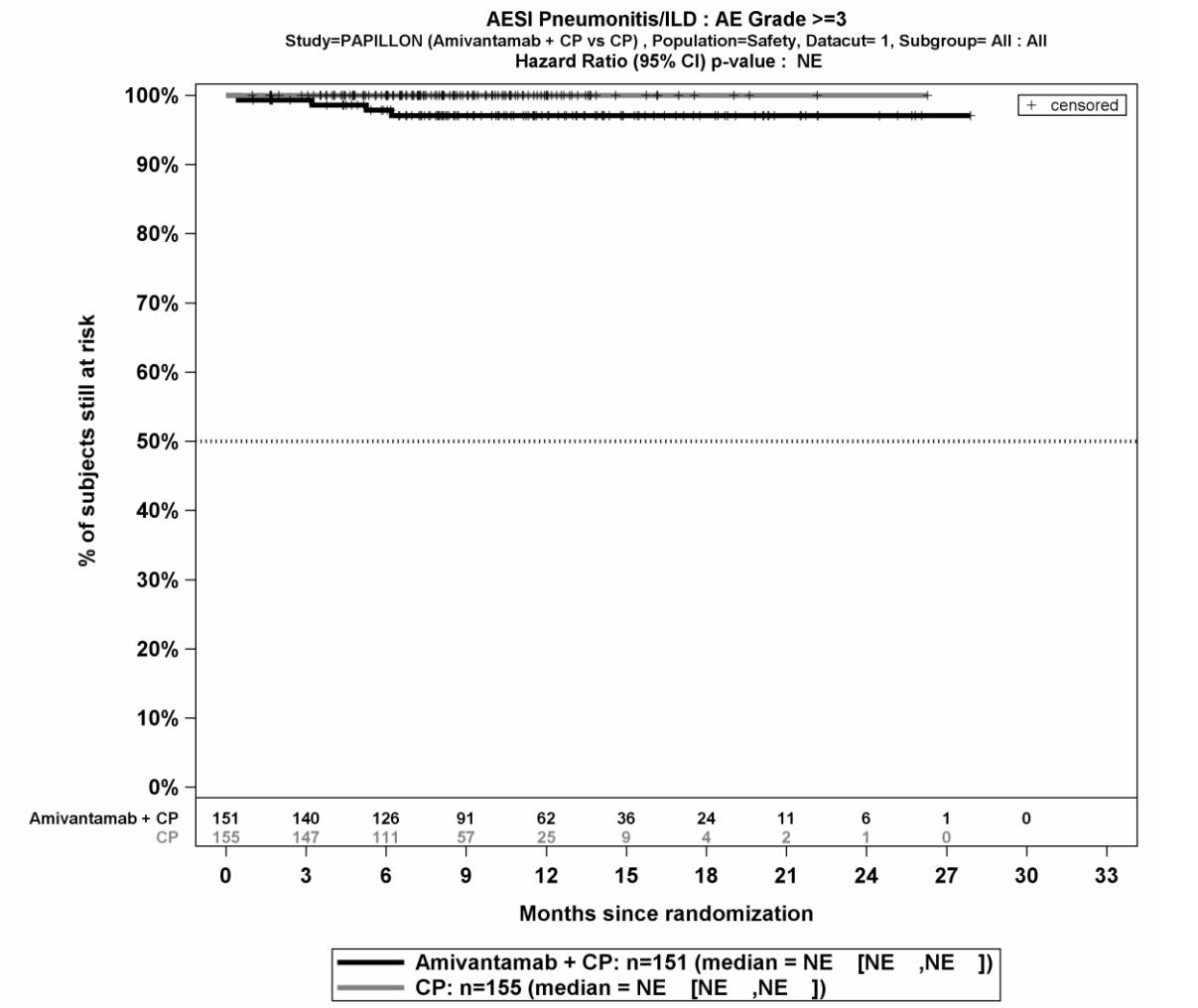


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Interstitielle Lungenerkrankung* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.1.7.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-66: Detaildarstellung *Jegliche unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit ≥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, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	137/151 (90,7%)	0,43 [0,36; 0,49]	53/155 (34,2%)	NA [8,97; NA]	17,55 [9,30; 33,10] p<0,0001	2,65 [2,12; 3,33] p<0,0001	56,50% [47,60%; 65,30%] p<0,0001	6,13 [4,38; 8,58] p<0,0001
Ausschlag	81/151 (53,6%)	2,99 [0,72; NA]	12/155 (7,7%)	NA [NA; NA]	13,86 [7,06; 27,20] p<0,0001	6,88 [3,92; 12,07] p<0,0001	45,70% [36,70%; 54,70%] p<0,0001	9,02 [4,91; 16,57] p<0,0001
Dermatitis akneiform	47/151 (31,1%)	NA [NA; NA]	5/155 (3,2%)	NA [NA; NA]	14,13 [5,34; 37,38] p<0,0001	9,79 [3,99; 24,04] p<0,0001	28,00% [20,10%; 35,90%] p<0,0001	11,25 [4,47; 28,35] p<0,0001
Trockene Haut	16/151 (10,6%)	NA [NA; NA]	6/155 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,10; 7,52] p=0,0242	2,71 [1,09; 6,72] p=0,0321	6,70% [0,90%; 12,50%] p=0,0242	2,53 [0,98; 6,52] p=0,0552
Alopezie	13/151 (8,6%)	NA [NA; NA]	8/155 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,70; 4,38] p=0,2284	1,67 [0,72; 3,91] p=0,2335	3,50% [-2,20%; 9,10%] p=0,2280	1,63 [0,67; 3,93] p=0,2803
Pruritus	10/151 (6,6%)	NA [NA; NA]	12/155 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,34; 2,00] p=0,6797	0,84 [0,38; 1,89] p=0,6796	-1,20% [-6,90%; 4,50%] p=0,6785	0,75 [0,32; 1,75] p=0,5081

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Hautulkus	10/151 (6,6%)	NA [NA; NA]	1/155 (0,6%)	NA [NA; NA]	10,71 [1,36; 84,27] p=0,0057	10,16 [1,30; 79,54] p=0,0273	5,90% [1,80%; 10,10%] p=0,0053	8,70 [1,11; 68,23] p=0,0396
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	128/151 (84,8%)	0,23 [0,16; 0,26]	112/155 (72,3%)	0,39 [0,23; 0,92]	2,13 [1,21; 3,74] p=0,0081	1,17 [1,04; 1,32] p=0,0087	12,50% [3,40%; 21,60%] p=0,0072	1,35 [1,05; 1,75] p=0,0208
Obstipation	60/151 (39,7%)	NA [9,79; NA]	47/155 (30,3%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,94; 2,42] p=0,0872	1,31 [0,96; 1,78] p=0,0891	9,40% [-1,30%; 20,00%] p=0,0855	1,34 [0,91; 1,97] p=0,1358
Übelkeit	55/151 (36,4%)	NA [NA; NA]	65/155 (41,9%)	NA [4,43; NA]	0,80 [0,51; 1,26] p=0,3261	0,87 [0,65; 1,16] p=0,3333	-5,50% [-16,60%; 5,60%] p=0,3301	0,81 [0,56; 1,16] p=0,2386
Stomatitis	38/151 (25,2%)	NA [NA; NA]	9/155 (5,8%)	NA [NA; NA]	5,54 [2,55; 12,01] p<0,0001	4,33 [2,18; 8,62] p<0,0001	19,40% [11,60%; 27,20%] p<0,0001	4,79 [2,31; 9,91] p<0,0001
Erbrechen	32/151 (21,2%)	NA [20,80; NA]	29/155 (18,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,67; 2,08] p=0,5672	1,14 [0,73; 1,78] p=0,5660	2,60% [-6,30%; 11,50%] p=0,5657	1,06 [0,64; 1,77] p=0,8079
Diarrhö	31/151 (20,5%)	NA [NA; NA]	20/155 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,95; 3,25] p=0,0688	1,60 [0,96; 2,68] p=0,0718	7,80% [-0,60%; 16,10%] p=0,0677	1,57 [0,89; 2,79] p=0,1186
Hämorrhoiden	18/151 (11,9%)	NA [NA; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	10,27 [2,34; 44,98] p=0,0002	9,13 [2,18; 38,32] p=0,0025	10,60% [5,20%; 16,10%] p=0,0001	8,61 [1,99; 37,24] p=0,0040

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Mundulzeration	12/151 (7,9%)	NA [NA; NA]	4/155 (2,6%)	NA [NA; NA]	3,24 [1,02; 10,24] p=0,0355	3,07 [1,02; 9,28] p=0,0467	5,40% [0,40%; 10,40%] p=0,0351	3,16 [1,02; 9,81] p=0,0462
Abdominalschmerz	11/151 (7,3%)	NA [NA; NA]	4/155 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,93 [0,92; 9,28] p=0,0553	2,83 [0,93; 8,63] p=0,0684	4,80% [-0,10%; 9,60%] p=0,0566	2,65 [0,84; 8,38] p=0,0965
Bauch aufgetrieben	7/151 (4,6%)	NA [NA; NA]	10/155 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,26; 1,87] p=0,4671	0,71 [0,28; 1,80] p=0,4680	-1,90% [-7,00%; 3,20%] p=0,4650	0,68 [0,26; 1,79] p=0,4364
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	120/151 (79,5%)	2,10 [1,84; 2,66]	65/155 (41,9%)	9,96 [7,39; 16,36]	5,21 [3,15; 8,62] p<0,0001	1,89 [1,54; 2,31] p<0,0001	37,40% [27,30%; 47,60%] p<0,0001	3,14 [2,30; 4,28] p<0,0001
Paronychie	85/151 (56,3%)	6,74 [4,17; 9,23]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	56,30% [48,40%; 64,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
COVID-19	36/151 (23,8%)	21,13 [17,12; NA]	21/155 (13,5%)	17,51 [15,70; NA]	1,99 [1,10; 3,60] p=0,0223	1,75 [1,07; 2,85] p=0,0244	10,20% [1,50%; 18,90%] p=0,0210	1,14 [0,65; 2,01] p=0,6448
Pneumonie	17/151 (11,3%)	NA [NA; NA]	10/155 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,82; 4,14] p=0,1294	1,76 [0,84; 3,69] p=0,1373	4,90% [-1,50%; 11,30%] p=0,1330	1,45 [0,65; 3,23] p=0,3670

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	115/151 (76,2%)	0,99 [0,53; 1,51]	81/155 (52,3%)	6,21 [4,21; 11,56]	3,00 [1,83; 4,92] p<0,0001	1,47 [1,23; 1,75] p<0,0001	24,20% [13,90%; 34,50%] p<0,0001	1,96 [1,47; 2,62] p<0,0001
Hypoalbuminämie	62/151 (41,1%)	17,61 [9,92; NA]	15/155 (9,7%)	NA [NA; NA]	6,65 [3,55; 12,47] p<0,0001	4,28 [2,55; 7,19] p<0,0001	31,50% [22,40%; 40,60%] p<0,0001	4,81 [2,73; 8,48] p<0,0001
Appetit vermindert	54/151 (35,8%)	NA [14,62; NA]	43/155 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,90; 2,37] p=0,1243	1,30 [0,93; 1,81] p=0,1276	8,20% [-2,20%; 18,60%] p=0,1234	1,30 [0,87; 1,95] p=0,2021
Hypokaliämie	32/151 (21,2%)	NA [NA; NA]	13/155 (8,4%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,48; 5,84] p=0,0016	2,53 [1,38; 4,62] p=0,0026	12,90% [5,00%; 20,70%] p=0,0014	2,48 [1,30; 4,75] p=0,0061
Hypomagnesiämie	22/151 (14,6%)	NA [NA; NA]	15/155 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,80; 3,22] p=0,1828	1,52 [0,82; 2,80] p=0,1853	5,00% [-2,30%; 12,30%] p=0,1816	1,34 [0,69; 2,62] p=0,3848
Hypokalzämie	19/151 (12,6%)	NA [NA; NA]	3/155 (1,9%)	NA [NA; NA]	7,06 [2,08; 23,90] p=0,0003	6,48 [1,98; 21,28] p=0,0021	10,70% [5,00%; 16,50%] p=0,0003	6,91 [2,04; 23,39] p=0,0019
Hyponatriämie	19/151 (12,6%)	NA [NA; NA]	12/155 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,82; 3,82] p=0,1441	1,66 [0,83; 3,33] p=0,1511	5,00% [-1,70%; 11,70%] p=0,1431	1,58 [0,76; 3,27] p=0,2184
Hypophosphatämie	10/151 (6,6%)	NA [NA; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,39 [1,17; 24,91] p=0,0165	5,08 [1,14; 22,54] p=0,0326	5,30% [1,00%; 9,70%] p=0,0164	4,75 [1,03; 21,78] p=0,0451

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Hypoproteinämie	10/151 (6,6%)	NA [NA; NA]	3/155 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,61 [0,97; 13,45] p=0,0429	3,38 [0,96; 11,88] p=0,0572	4,70% [0,20%; 9,20%] p=0,0423	3,20 [0,87; 11,78] p=0,0802
Hyperglykämie	8/151 (5,3%)	NA [NA; NA]	11/155 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,29; 1,92] p=0,5375	0,76 [0,32; 1,81] p=0,5359	-1,70% [-7,00%; 3,60%] p=0,5336	0,70 [0,28; 1,74] p=0,4385
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	111/151 (73,5%)	0,46 [0,36; 0,53]	111/155 (71,6%)	1,38 [0,69; 2,00]	1,10 [0,67; 1,83] p=0,6980	1,03 [0,90; 1,18] p=0,6968	2,00% [-8,00%; 12,00%] p=0,6966	1,19 [0,91; 1,56] p=0,1945
Neutropenie	89/151 (58,9%)	1,31 [0,46; 8,57]	70/155 (45,2%)	NA [2,37; NA]	1,75 [1,11; 2,75] p=0,0162	1,30 [1,05; 1,62] p=0,0169	13,80% [2,70%; 24,90%] p=0,0148	1,54 [1,12; 2,11] p=0,0072
Anämie	76/151 (50,3%)	8,51 [2,73; NA]	85/155 (54,8%)	2,86 [2,53; 11,47]	0,84 [0,53; 1,33] p=0,4557	0,92 [0,75; 1,14] p=0,4537	-4,20% [-15,20%; 6,80%] p=0,4531	0,89 [0,65; 1,22] p=0,4650
Leukopenie	57/151 (37,7%)	NA [NA; NA]	50/155 (32,3%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,80; 2,07] p=0,2921	1,18 [0,87; 1,60] p=0,2916	5,70% [-4,90%; 16,30%] p=0,2904	1,32 [0,91; 1,94] p=0,1484
Thrombozytopenie	55/151 (36,4%)	NA [NA; NA]	46/155 (29,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,86; 2,25] p=0,1810	1,24 [0,90; 1,71] p=0,1846	7,10% [-3,30%; 17,50%] p=0,1809	1,40 [0,95; 2,08] p=0,0927
Lymphopenie	7/151 (4,6%)	NA [NA; NA]	11/155 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,23; 1,71] p=0,3653	0,66 [0,26; 1,64] p=0,3666	-2,40% [-7,60%; 2,70%] p=0,3593	0,59 [0,23; 1,54] p=0,2804

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	107/151 (70,9%)	2,63 [1,18; 4,30]	96/155 (61,9%)	3,68 [2,10; 6,41]	1,49 [0,92; 2,40] p=0,1050	1,14 [0,97; 1,34] p=0,1041	8,80% [-1,70%; 19,30%] p=0,1011	1,15 [0,87; 1,52] p=0,3230
Ödem peripher	45/151 (29,8%)	NA [14,72; NA]	16/155 (10,3%)	NA [14,03; NA]	3,71 [1,99; 6,94] p<0,0001	2,89 [1,71; 4,88] p<0,0001	19,50% [10,80%; 28,20%] p<0,0001	2,56 [1,44; 4,56] p=0,0014
Asthenie	30/151 (19,9%)	NA [NA; NA]	29/155 (18,7%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,60; 1,90] p=0,8261	1,05 [0,67; 1,66] p=0,8251	1,00% [-7,80%; 9,70%] p=0,8252	0,96 [0,58; 1,61] p=0,8825
Fieber	24/151 (15,9%)	NA [NA; NA]	9/155 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,34; 6,67] p=0,0051	2,70 [1,29; 5,65] p=0,0081	9,90% [3,00%; 16,90%] p=0,0048	2,58 [1,20; 5,57] p=0,0156
Ermüdung	23/151 (15,2%)	NA [NA; NA]	32/155 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,38; 1,24] p=0,2170	0,74 [0,45; 1,20] p=0,2171	-5,40% [-14,00%; 3,10%] p=0,2128	0,68 [0,40; 1,17] p=0,1634
Unwohlsein	16/151 (10,6%)	NA [NA; NA]	12/155 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,64; 3,08] p=0,3911	1,37 [0,66; 2,83] p=0,3945	2,80% [-3,60%; 9,30%] p=0,3902	1,31 [0,62; 2,77] p=0,4830
Schleimhautentzündung	15/151 (9,9%)	NA [NA; NA]	4/155 (2,6%)	NA [NA; NA]	3,93 [1,30; 11,88] p=0,0087	3,81 [1,27; 11,44] p=0,0172	7,20% [1,80%; 12,70%] p=0,0090	3,73 [1,23; 11,26] p=0,0197
Ödem	10/151 (6,6%)	NA [NA; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,37 [1,15; 24,95] p=0,0179	5,03 [1,13; 22,46] p=0,0342	5,30% [0,90%; 9,60%] p=0,0172	4,45 [0,97; 20,40] p=0,0544

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Untersuchungen								
Gesamte SOC	97/151 (64,2%)	2,33 [0,69; 5,55]	93/155 (60,0%)	4,67 [2,33; 7,29]	1,19 [0,75; 1,89] p=0,4575	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4587	4,10% [-6,70%; 15,00%] p=0,4569	1,21 [0,91; 1,60] p=0,2026
Alaninaminotransferase erhöht	50/151 (33,1%)	NA [13,73; NA]	56/155 (36,1%)	14,32 [10,38; NA]	0,87 [0,54; 1,39] p=0,5537	0,91 [0,67; 1,24] p=0,5517	-3,20% [-13,80%; 7,40%] p=0,5507	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3108
Aspartataminotransferase erhöht	47/151 (31,1%)	24,02 [17,61; NA]	51/155 (32,9%)	NA [15,18; NA]	0,92 [0,57; 1,50] p=0,7483	0,95 [0,68; 1,31] p=0,7474	-1,70% [-12,10%; 8,70%] p=0,7470	0,83 [0,56; 1,25] p=0,3723
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	21/151 (13,9%)	NA [NA; NA]	26/155 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,43; 1,50] p=0,4983	0,83 [0,49; 1,42] p=0,5016	-2,80% [-10,90%; 5,30%] p=0,4982	0,81 [0,46; 1,45] p=0,4815
Gewicht erniedrigt	21/151 (13,9%)	NA [NA; NA]	13/155 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,86; 3,79] p=0,1131	1,69 [0,88; 3,26] p=0,1177	5,70% [-1,30%; 12,70%] p=0,1107	1,57 [0,78; 3,16] p=0,2042
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	19/151 (12,6%)	NA [NA; NA]	12/155 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,80; 3,65] p=0,1656	1,63 [0,81; 3,25] p=0,1704	4,80% [-2,00%; 11,60%] p=0,1636	1,57 [0,76; 3,26] p=0,2209
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	13/151 (8,6%)	NA [NA; NA]	8/155 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,69; 4,29] p=0,2405	1,66 [0,71; 3,89] p=0,2438	3,40% [-2,30%; 9,10%] p=0,2377	1,46 [0,60; 3,59] p=0,4051
Kreatinin im Blut erhöht	11/151 (7,3%)	NA [NA; NA]	15/155 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,32; 1,64] p=0,4446	0,75 [0,35; 1,58] p=0,4459	-2,40% [-8,70%; 3,80%] p=0,4417	0,53 [0,24; 1,18] p=0,1174

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	70/151 (46,4%)	NA [5,75; NA]	15/155 (9,7%)	NA [15,38; NA]	8,47 [4,50; 15,97] p<0,0001	4,78 [2,88; 7,94] p<0,0001	36,70% [27,50%; 45,80%] p<0,0001	5,24 [3,00; 9,18] p<0,0001
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	63/151 (41,7%)	NA [10,64; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	57,23 [13,29; 246,39] p<0,0001	31,56 [8,01; 124,28] p<0,0001	40,40% [32,40%; 48,50%] p<0,0001	33,24 [8,13; 135,86] p<0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	63/151 (41,7%)	18,07 [9,63; NA]	78/155 (50,3%)	7,23 [5,39; 11,50]	0,69 [0,44; 1,09] p=0,1173	0,82 [0,65; 1,05] p=0,1174	-8,90% [-19,80%; 2,10%] p=0,1133	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0704
Husten	21/151 (13,9%)	NA [NA; NA]	24/155 (15,5%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,46; 1,65] p=0,6739	0,89 [0,52; 1,53] p=0,6740	-1,70% [-9,60%; 6,20%] p=0,6728	0,67 [0,36; 1,22] p=0,1913
Dyspnoe	16/151 (10,6%)	NA [NA; NA]	23/155 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,34; 1,33] p=0,2521	0,71 [0,39; 1,28] p=0,2538	-4,40% [-11,80%; 3,00%] p=0,2484	0,65 [0,34; 1,24] p=0,1895
Lungenembolie	12/151 (7,9%)	NA [NA; NA]	7/155 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,70; 4,75] p=0,2159	1,76 [0,71; 4,34] p=0,2207	3,40% [-2,00%; 8,90%] p=0,2146	1,42 [0,55; 3,69] p=0,4719

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	49/151 (32,5%)	NA [17,51; NA]	48/155 (31,0%)	NA [13,18; NA]	1,07 [0,66; 1,74] p=0,7760	1,05 [0,75; 1,46] p=0,7759	1,50% [-8,90%; 11,90%] p=0,7755	0,93 [0,62; 1,39] p=0,7246
Schwindelgefühl	15/151 (9,9%)	NA [NA; NA]	15/155 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,48; 2,18] p=0,9482	1,02 [0,52; 2,02] p=0,9480	0,20% [-6,50%; 6,90%] p=0,9480	0,85 [0,41; 1,78] p=0,6712
Geschmacksstörung	9/151 (6,0%)	NA [NA; NA]	10/155 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,36; 2,31] p=0,8456	0,92 [0,38; 2,20] p=0,8452	-0,50% [-5,90%; 4,90%] p=0,8447	0,87 [0,35; 2,15] p=0,7638
Kopfschmerz	9/151 (6,0%)	NA [NA; NA]	14/155 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,27; 1,52] p=0,3050	0,66 [0,30; 1,47] p=0,3083	-3,10% [-9,00%; 2,80%] p=0,3026	0,49 [0,20; 1,18] p=0,1100
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	46/151 (30,5%)	22,50 [18,20; NA]	50/155 (32,3%)	NA [9,96; NA]	0,92 [0,56; 1,50] p=0,7345	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7334	-1,80% [-12,10%; 8,50%] p=0,7330	0,72 [0,47; 1,09] p=0,1182
Rückenschmerzen	17/151 (11,3%)	NA [22,50; NA]	16/155 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,53; 2,26] p=0,8000	1,09 [0,57; 2,08] p=0,7993	0,90% [-6,10%; 7,90%] p=0,7992	0,86 [0,42; 1,75] p=0,6731
Arthralgie	10/151 (6,6%)	NA [NA; NA]	14/155 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,30; 1,67] p=0,4330	0,73 [0,34; 1,59] p=0,4331	-2,40% [-8,40%; 3,60%] p=0,4302	0,47 [0,20; 1,09] p=0,0792
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	28/151 (18,5%)	NA [NA; NA]	28/155 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,57; 1,84] p=0,9264	1,02 [0,64; 1,64] p=0,9259	0,40% [-8,20%; 9,00%] p=0,9260	0,86 [0,50; 1,48] p=0,5940

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	28/151 (18,5%)	NA [NA; NA]	24/155 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,69; 2,28] p=0,4582	1,21 [0,74; 1,98] p=0,4571	3,20% [-5,20%; 11,60%] p=0,4571	0,95 [0,54; 1,66] p=0,8548
Tiefe Venenthrombose	10/151 (6,6%)	NA [NA; NA]	3/155 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,71 [0,99; 13,87] p=0,0390	3,48 [0,98; 12,34] p=0,0532	4,80% [0,30%; 9,30%] p=0,0385	3,00 [0,82; 11,01] p=0,0983
Hypertonie	1/151 (0,7%)	NA [NA; NA]	10/155 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0070	0,10 [0,01; 0,80] p=0,0296	-5,80% [-9,80%; -1,70%] p=0,0055	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0154
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	21/151 (13,9%)	NA [21,65; NA]	13/155 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,86; 3,71] p=0,1175	1,68 [0,87; 3,24] p=0,1227	5,60% [-1,40%; 12,70%] p=0,1165	1,58 [0,78; 3,18] p=0,2034
Hyperbilirubinämie	15/151 (9,9%)	NA [NA; NA]	6/155 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,04; 7,30] p=0,0355	2,59 [1,02; 6,56] p=0,0452	6,10% [0,40%; 11,70%] p=0,0353	2,50 [0,97; 6,48] p=0,0586
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	20/151 (13,2%)	NA [NA; NA]	26/155 (16,8%)	NA [16,00; NA]	0,77 [0,41; 1,43] p=0,4009	0,79 [0,46; 1,37] p=0,4048	-3,50% [-11,50%; 4,60%] p=0,4026	0,71 [0,39; 1,28] p=0,2518
Schlaflosigkeit	16/151 (10,6%)	NA [NA; NA]	20/155 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,40; 1,62] p=0,5494	0,83 [0,45; 1,54] p=0,5499	-2,20% [-9,40%; 5,00%] p=0,5481	0,72 [0,37; 1,41] p=0,3400

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	19/151 (12,6%)	NA [NA; NA]	9/155 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,02; 5,34] p=0,0396	2,18 [1,01; 4,67] p=0,0460	6,80% [0,40%; 13,30%] p=0,0388	1,85 [0,82; 4,13] p=0,1356
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	19/151 (12,6%)	NA [23,43; NA]	10/155 (6,5%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,93; 4,59] p=0,0716	1,92 [0,93; 3,98] p=0,0781	6,00% [-0,50%; 12,60%] p=0,0714	1,57 [0,72; 3,42] p=0,2614
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	18/151 (11,9%)	NA [NA; NA]	8/155 (5,2%)	NA [NA; NA]	2,46 [1,04; 5,85] p=0,0355	2,29 [1,03; 5,09] p=0,0419	6,70% [0,50%; 13,00%] p=0,0350	2,24 [0,97; 5,16] p=0,0584

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten 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 ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen (HR=6,13 [4,38; 8,58]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ausschlag* (HR=9,02 [4,91; 16,57]; p<0,0001), *Dermatitis akneiform* (HR=11,25 [4,47; 28,35]; p<0,0001), *Hautulkus* (HR=8,70 [1,11; 68,23]; p=0,0396).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen (HR=1,35 [1,05; 1,75]; p=0,0208). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Stomatitis* (HR=4,79 [2,31; 9,91]; p<0,0001), *Hämorrhoiden* (HR=8,61 [1,99; 37,24]; p=0,0040), *Mundulzeration* (HR=3,16 [1,02; 9,81]; p=0,0462).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen (HR=3,14 [2,30; 4,28]; p<0,0001). Für die PT *Paronychie* zeigt sich ein gehäuftes Auftreten von Ereignissen im Interventionsarm. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen (HR=1,96 [1,47; 2,62]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypoalbuminämie* (HR=4,81 [2,73; 8,48]; p<0,0001), *Hypokaliämie* (HR=2,48 [1,30; 4,75]; p=0,0061), *Hypokalzämie* (HR=6,91 [2,04; 23,39]; p=0,0019), *Hypophosphatämie* (HR=4,75 [1,03; 21,78]; p=0,0451).

Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,54 [1,12; 2,11]; p=0,0072).

Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ödem peripher* (HR=2,56 [1,44; 4,56]; p=0,0014), *Fieber* (HR=2,58 [1,20; 5,57]; p=0,0156), *Schleimhautentzündung* (HR=3,73 [1,23; 11,26]; p=0,0197).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen (HR=6,38 [3,56; 11,44]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* (HR=33,24 [8,13; 135,86]; p<0,0001).

Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich innerhalb der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypertonie* (HR=0,08 [0,01; 0,61]; p=0,0154).

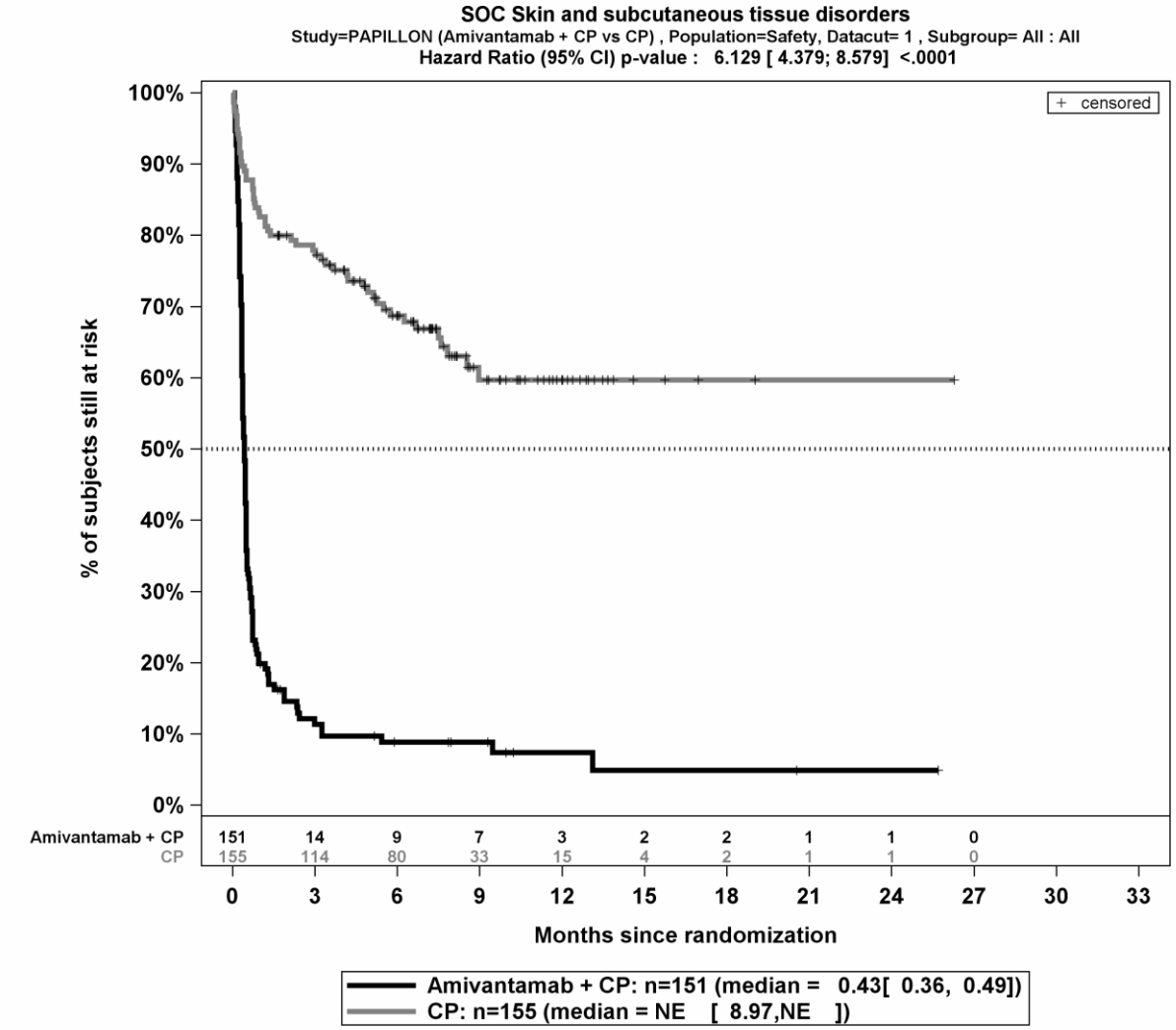


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

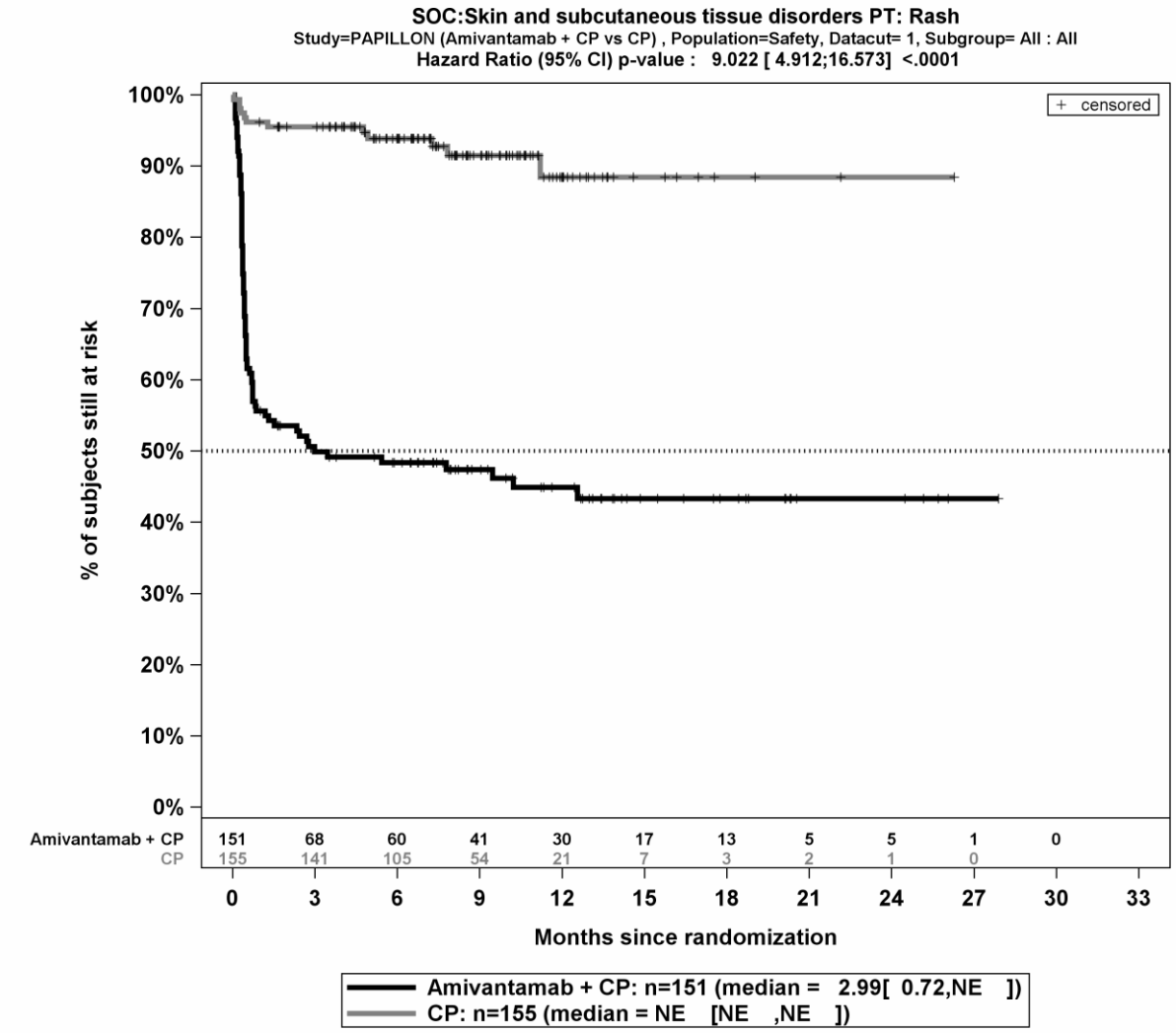


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ausschlag* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

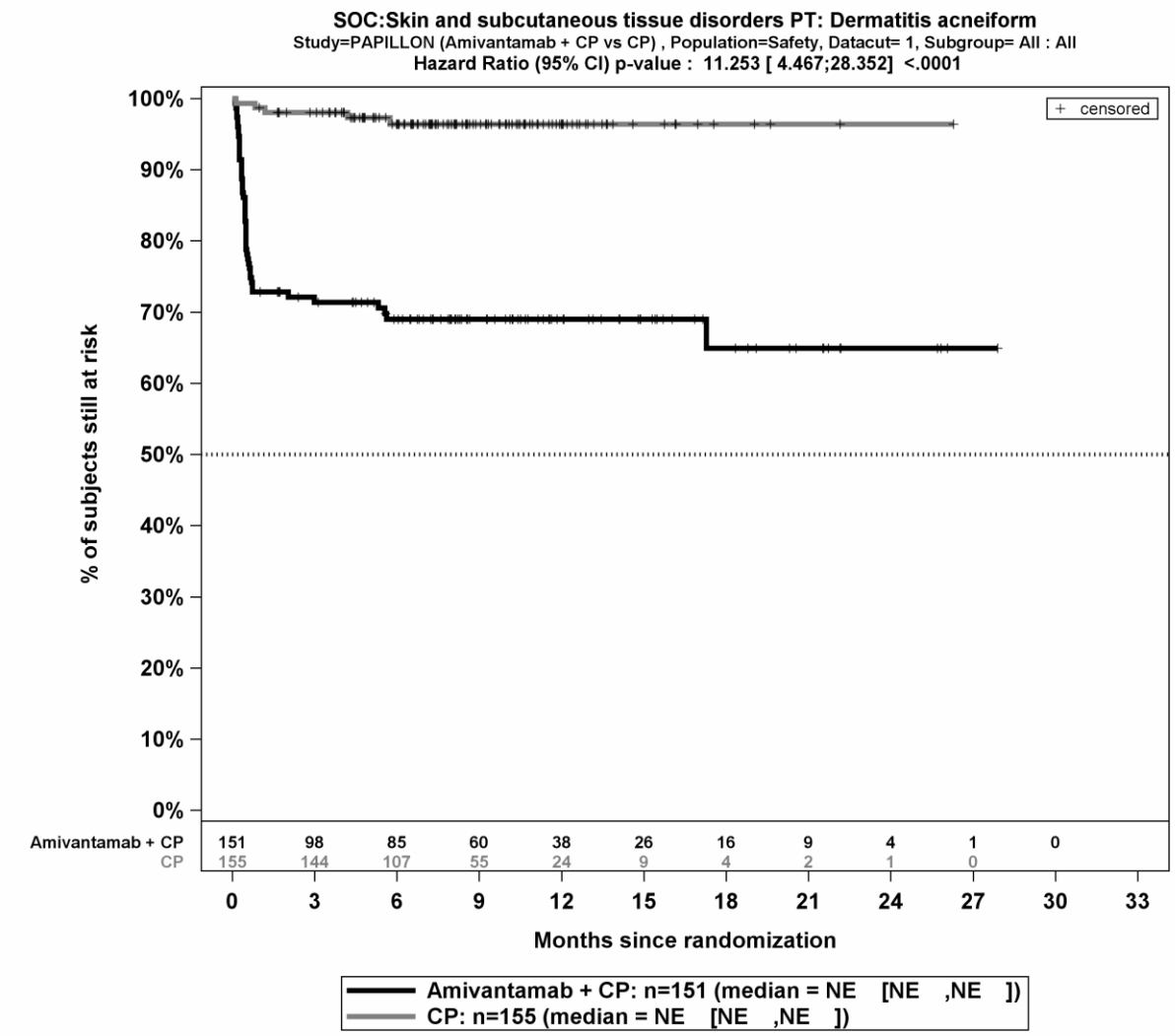


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Dermatitis akneiform* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

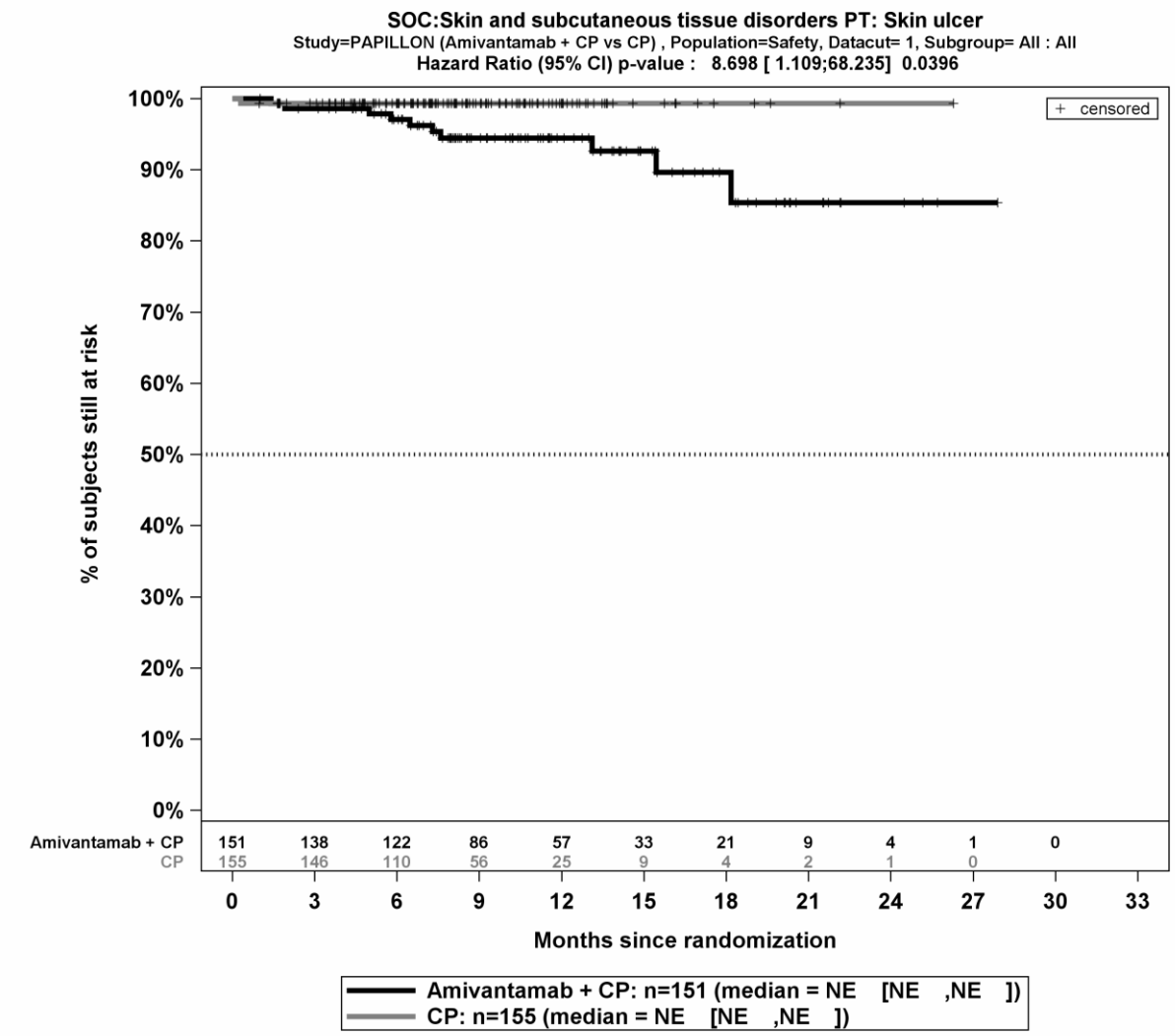


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hautulkus* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

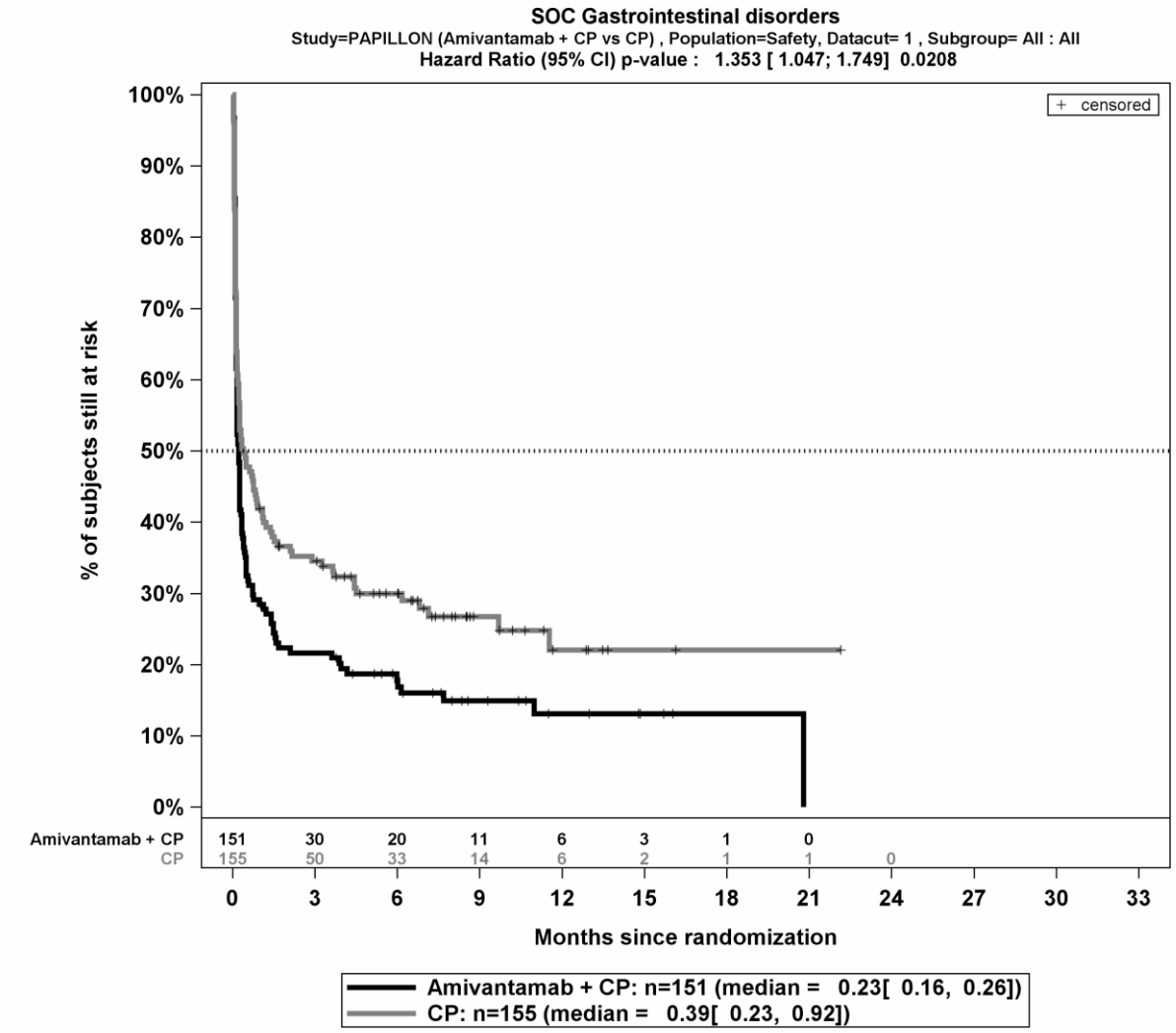


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

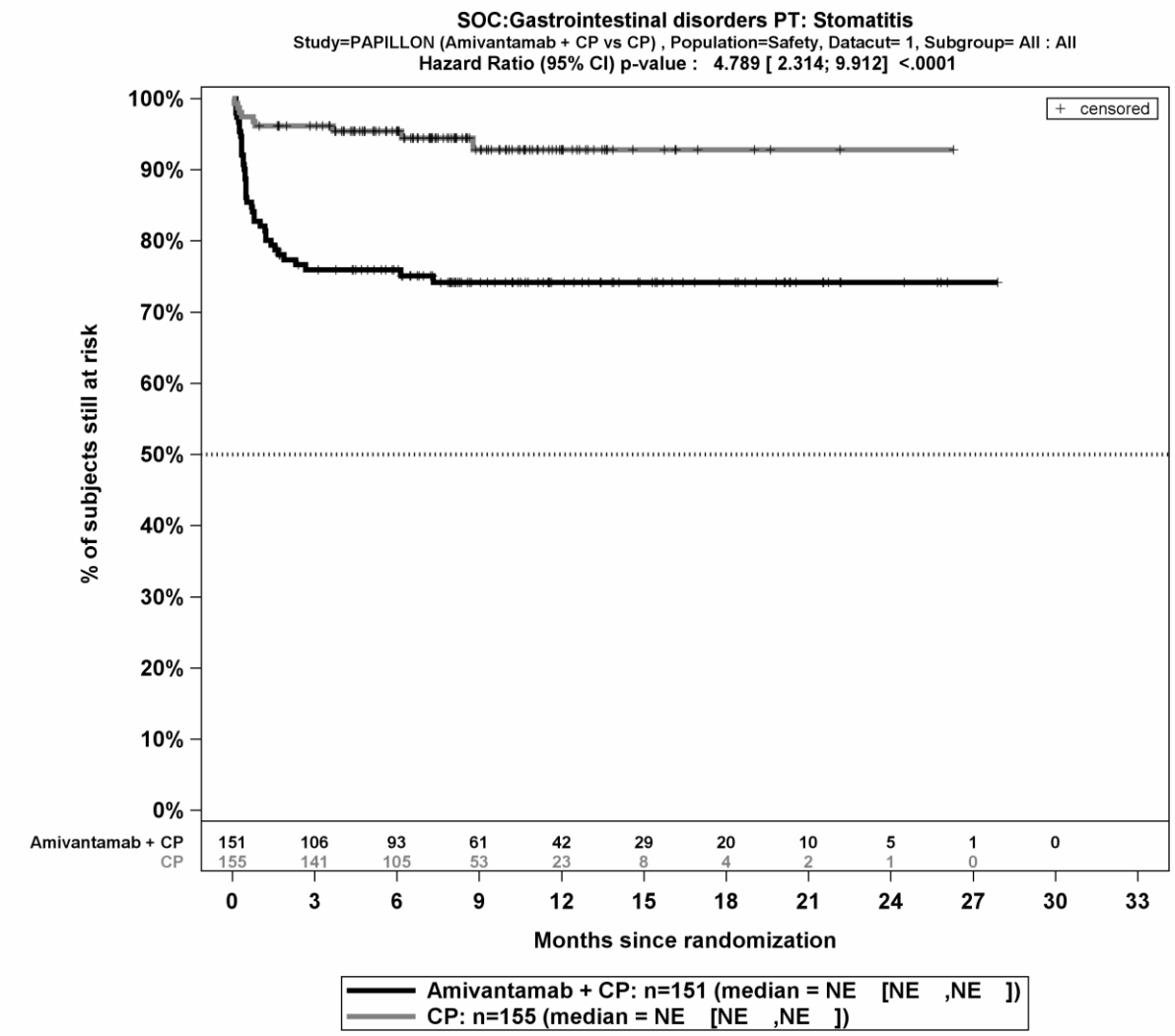


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Stomatitis* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

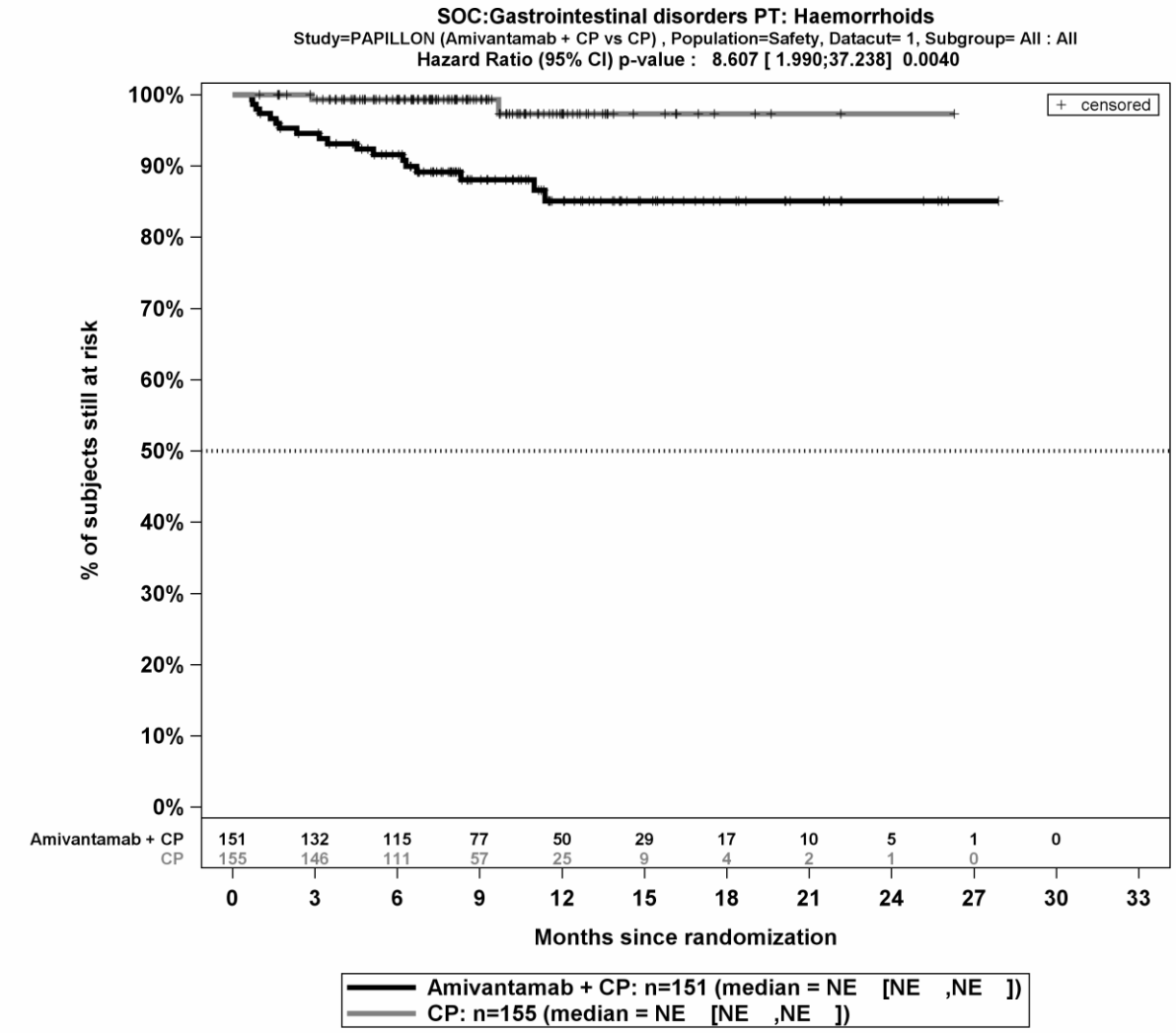


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hämorrhoiden* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

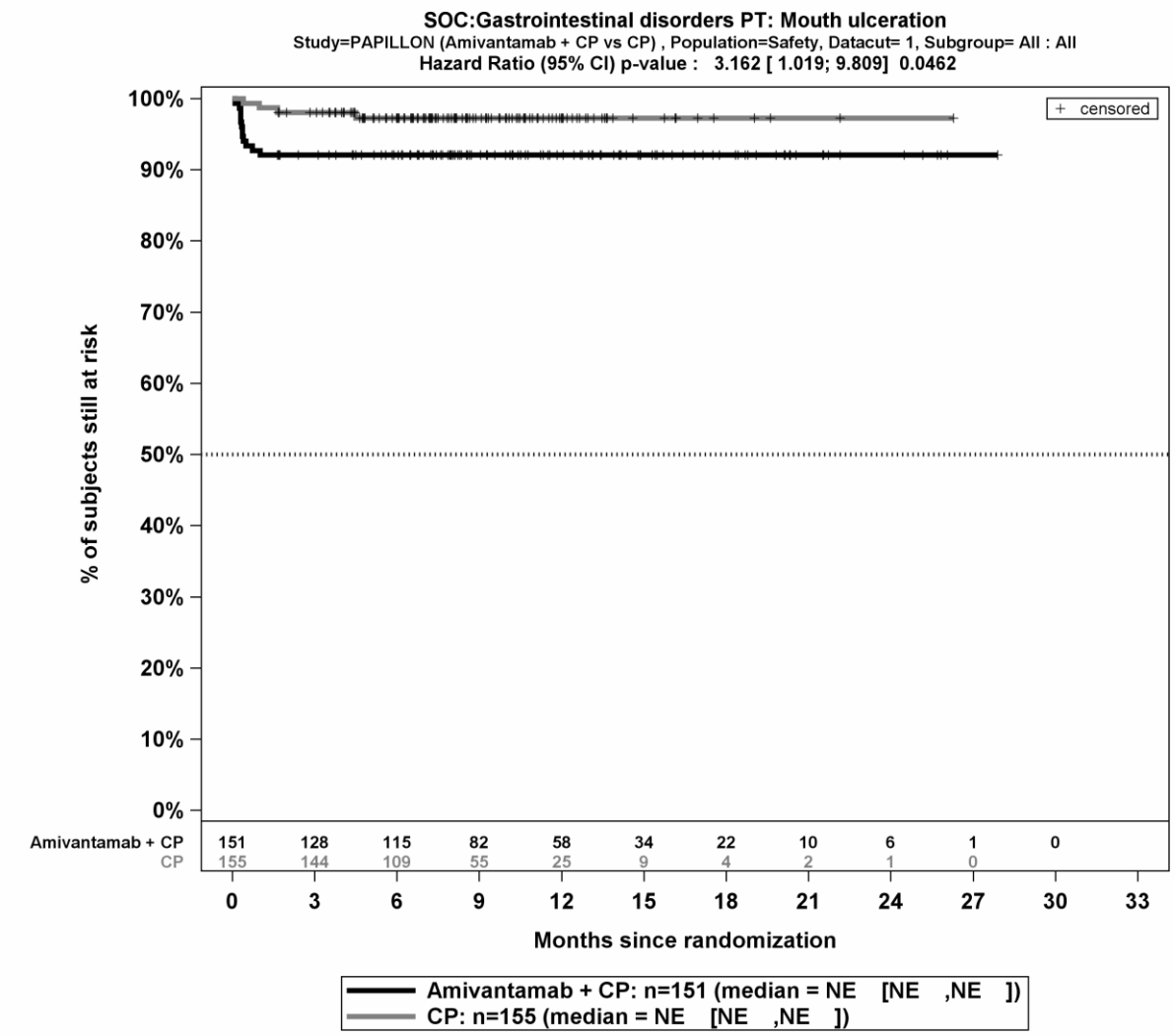


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Mundulzeration* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

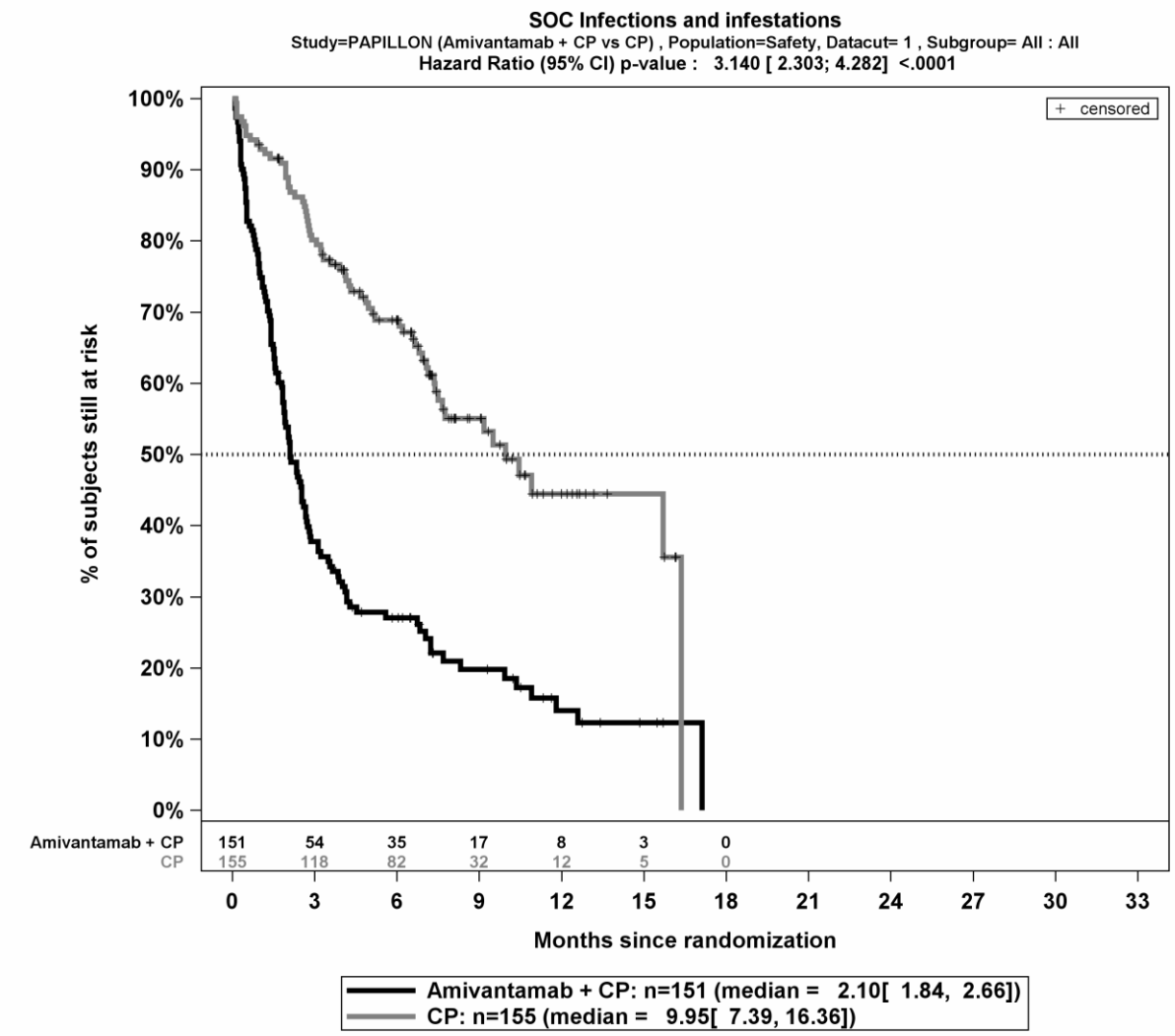


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

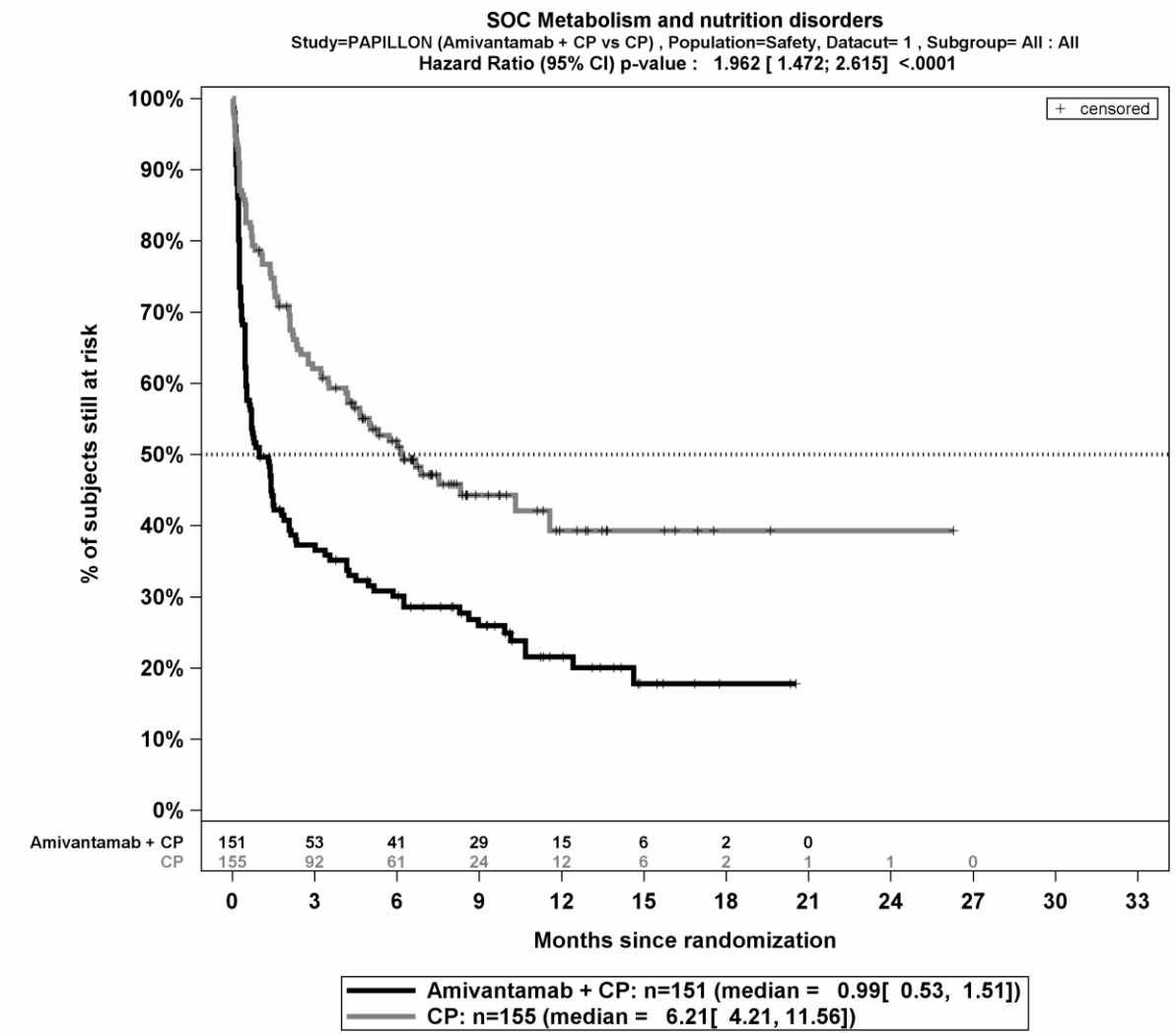


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

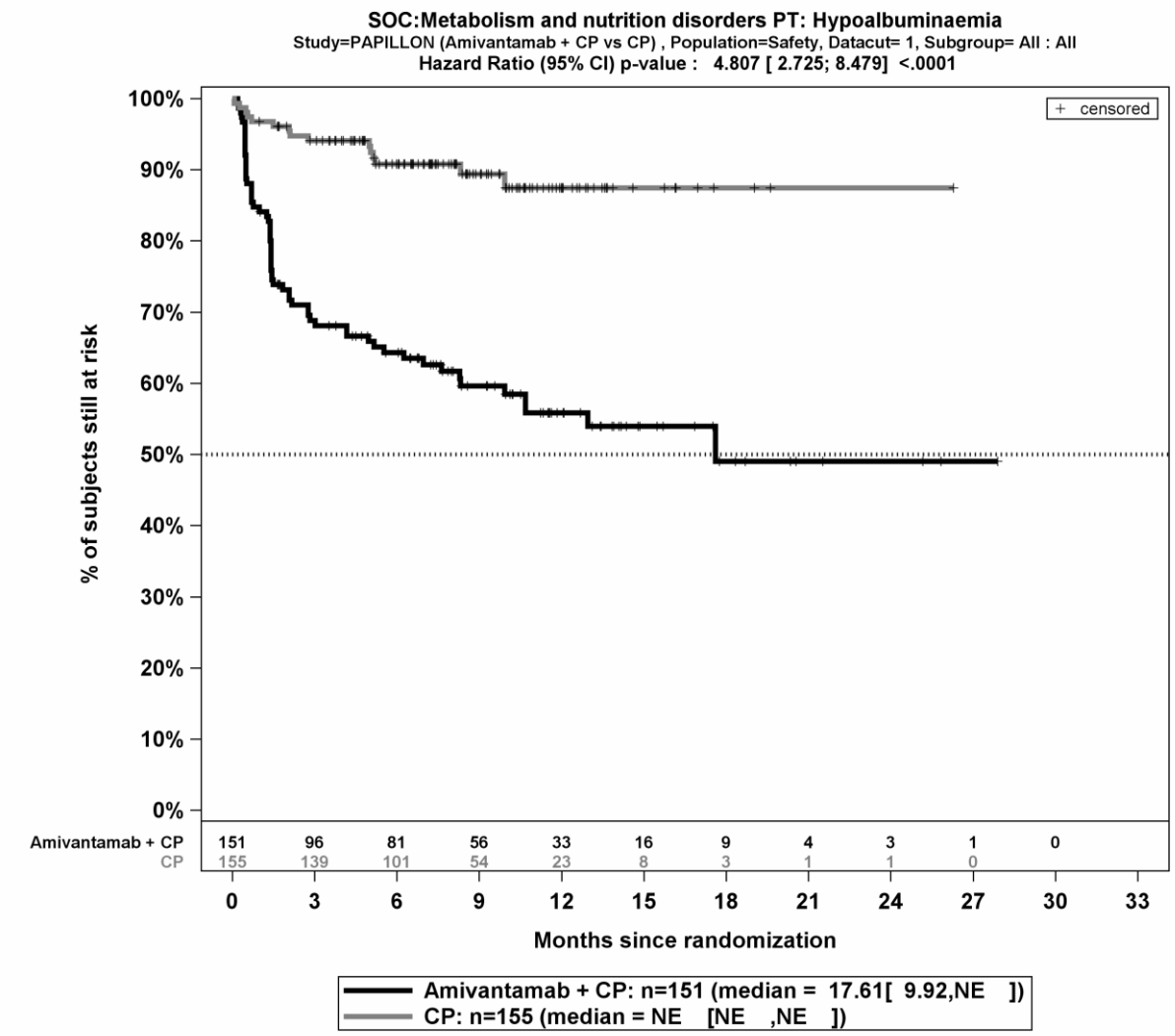


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypoalbuminämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

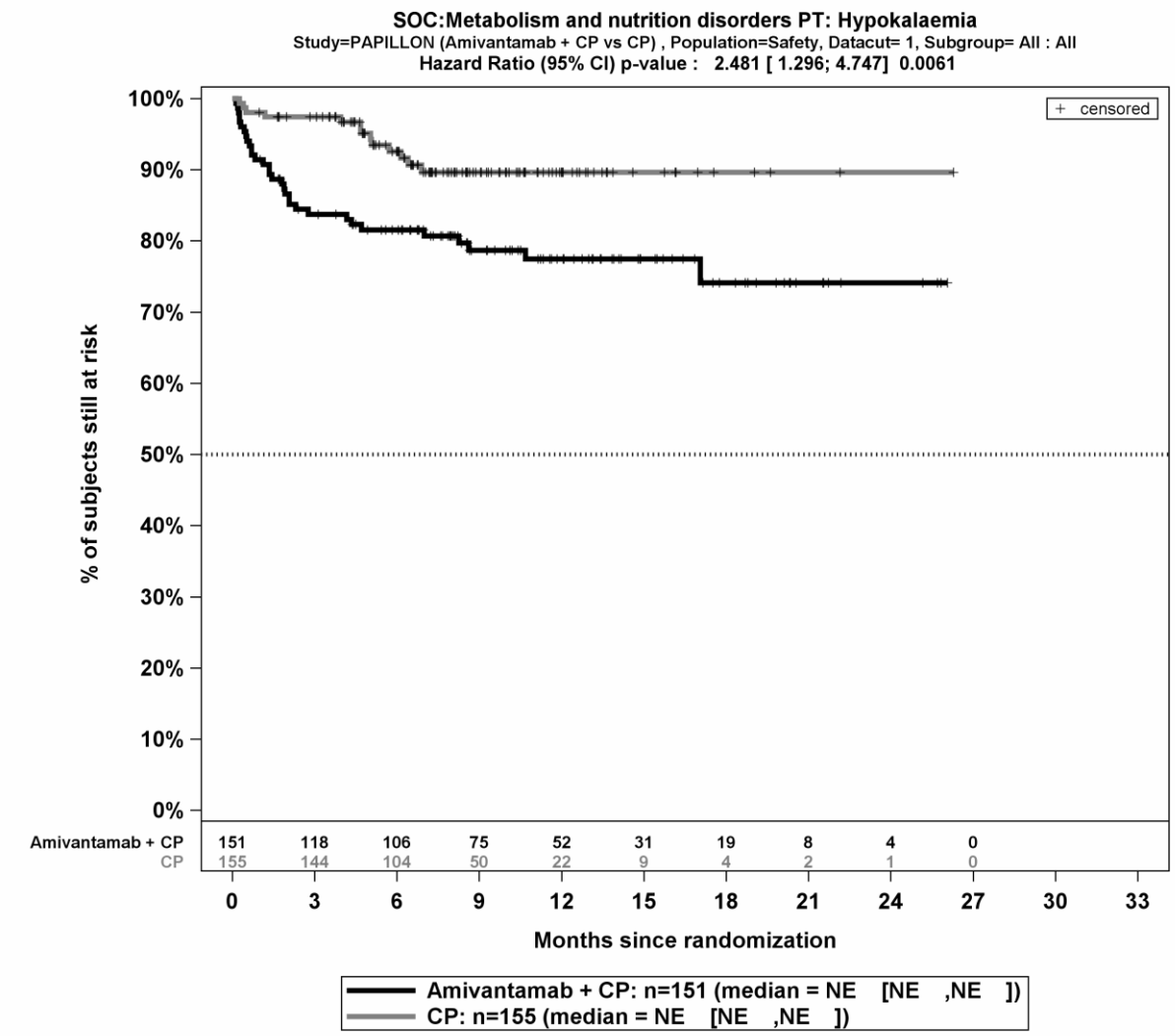


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypokaliämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

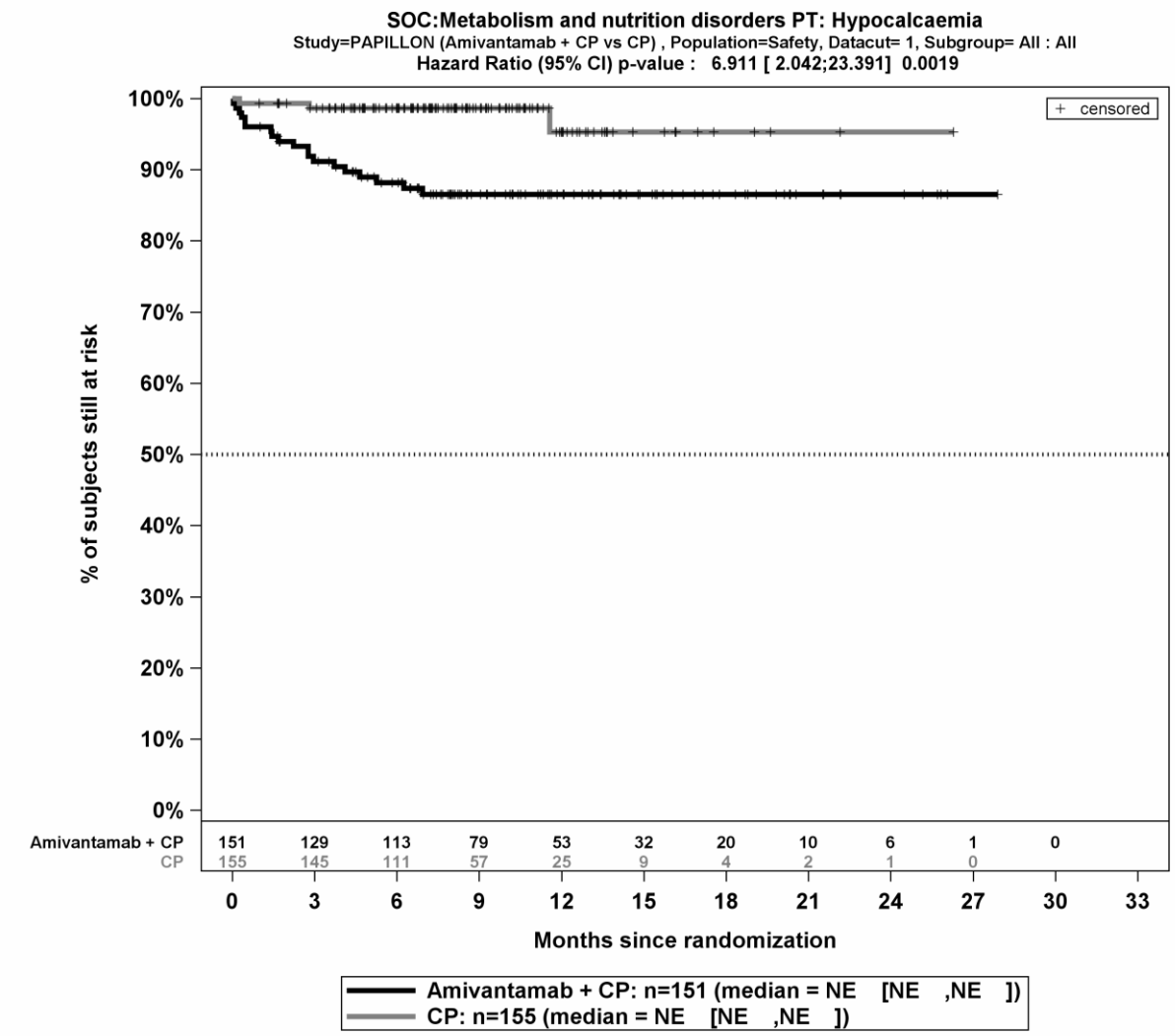


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypokalzämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

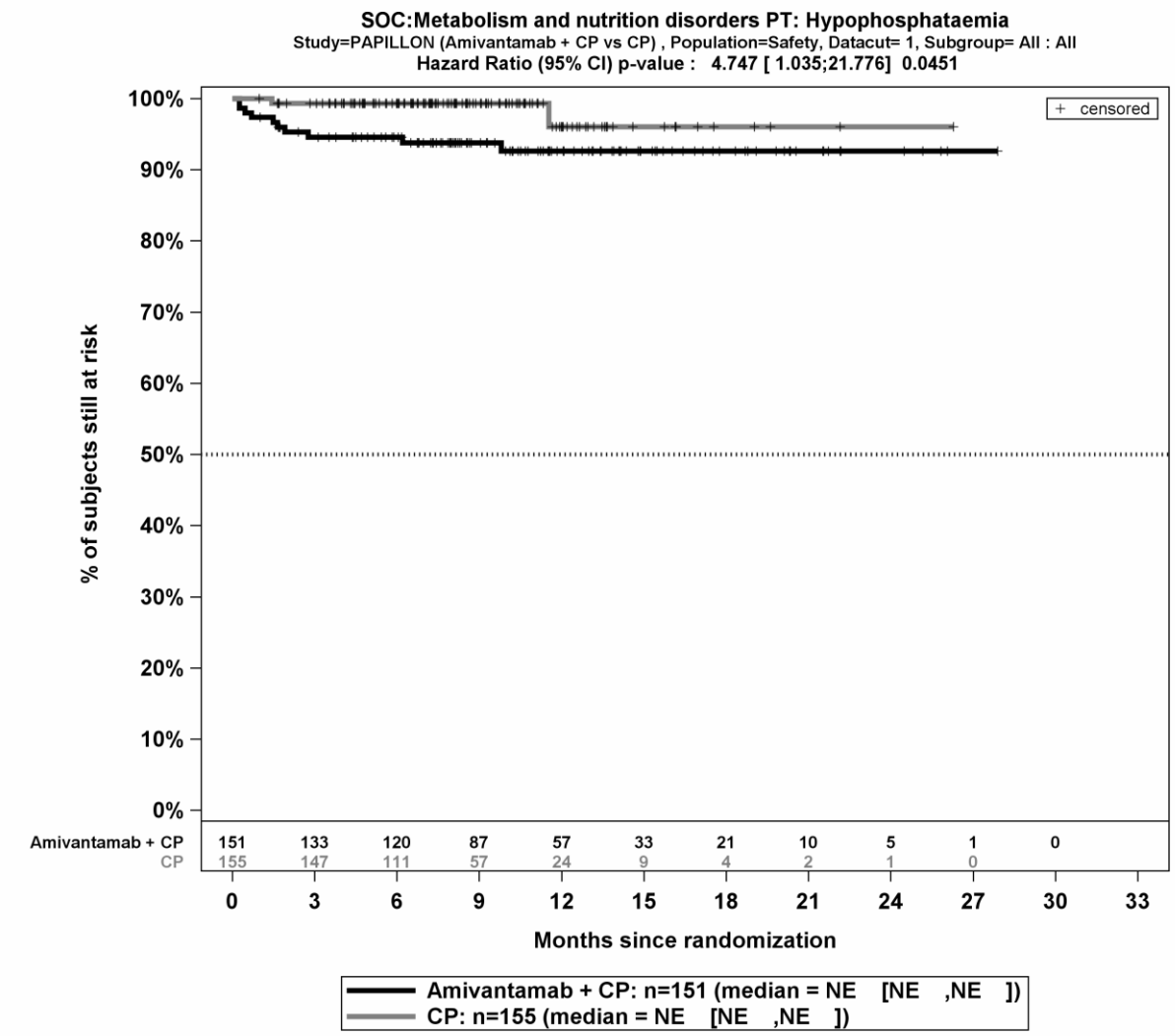


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypophosphatämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

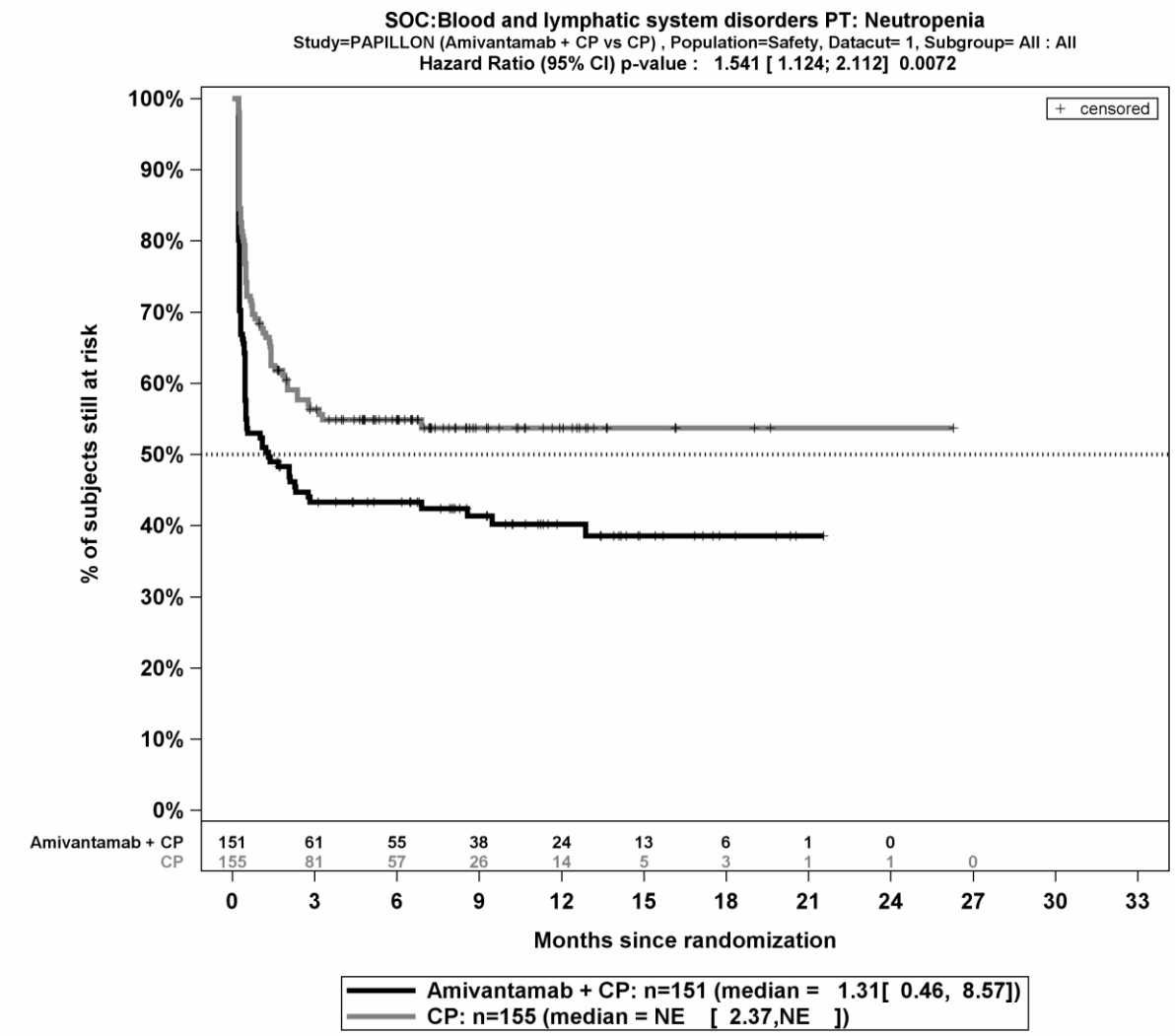


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Neutropenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

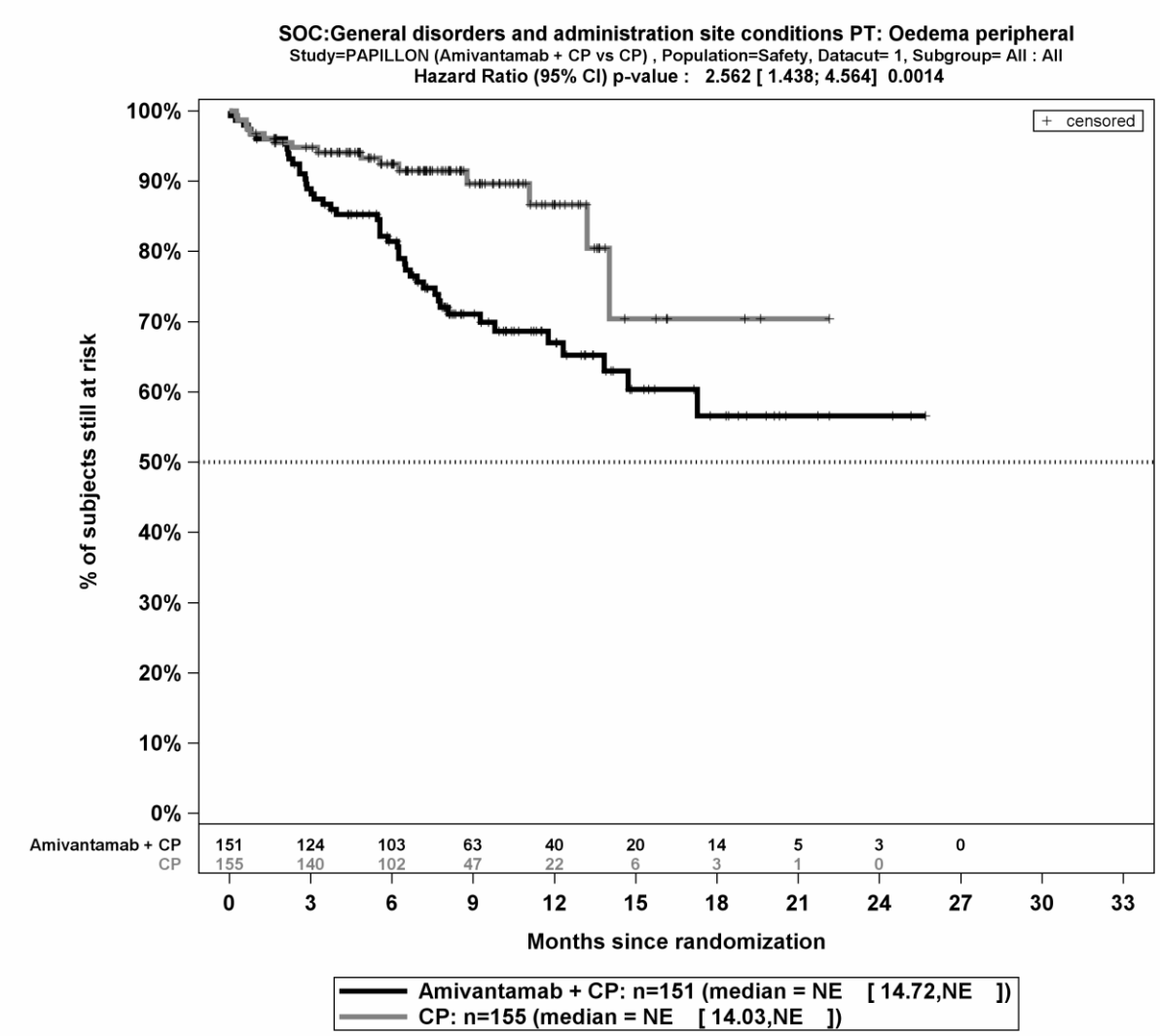


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ödem peripher* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

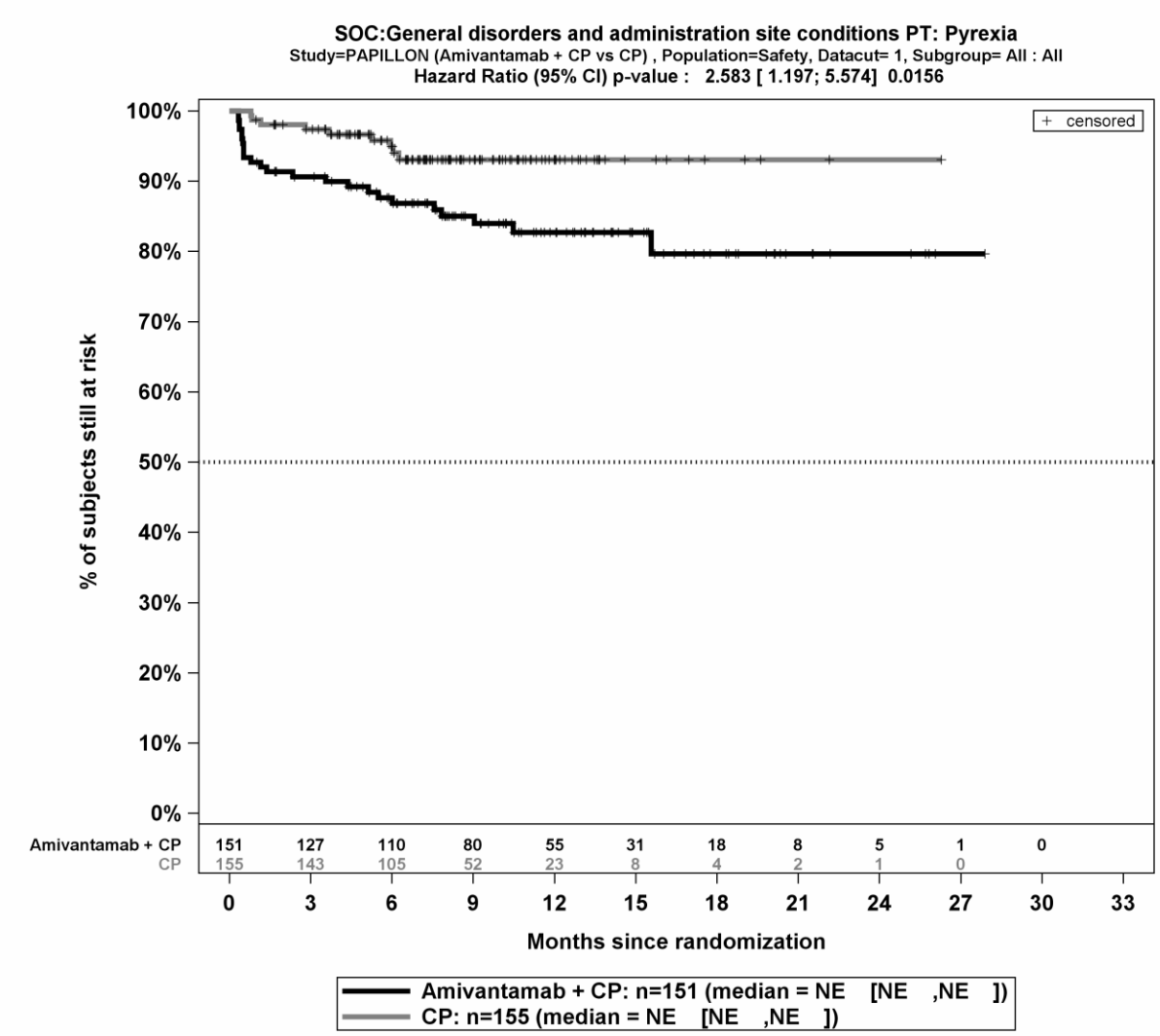


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Fieber* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

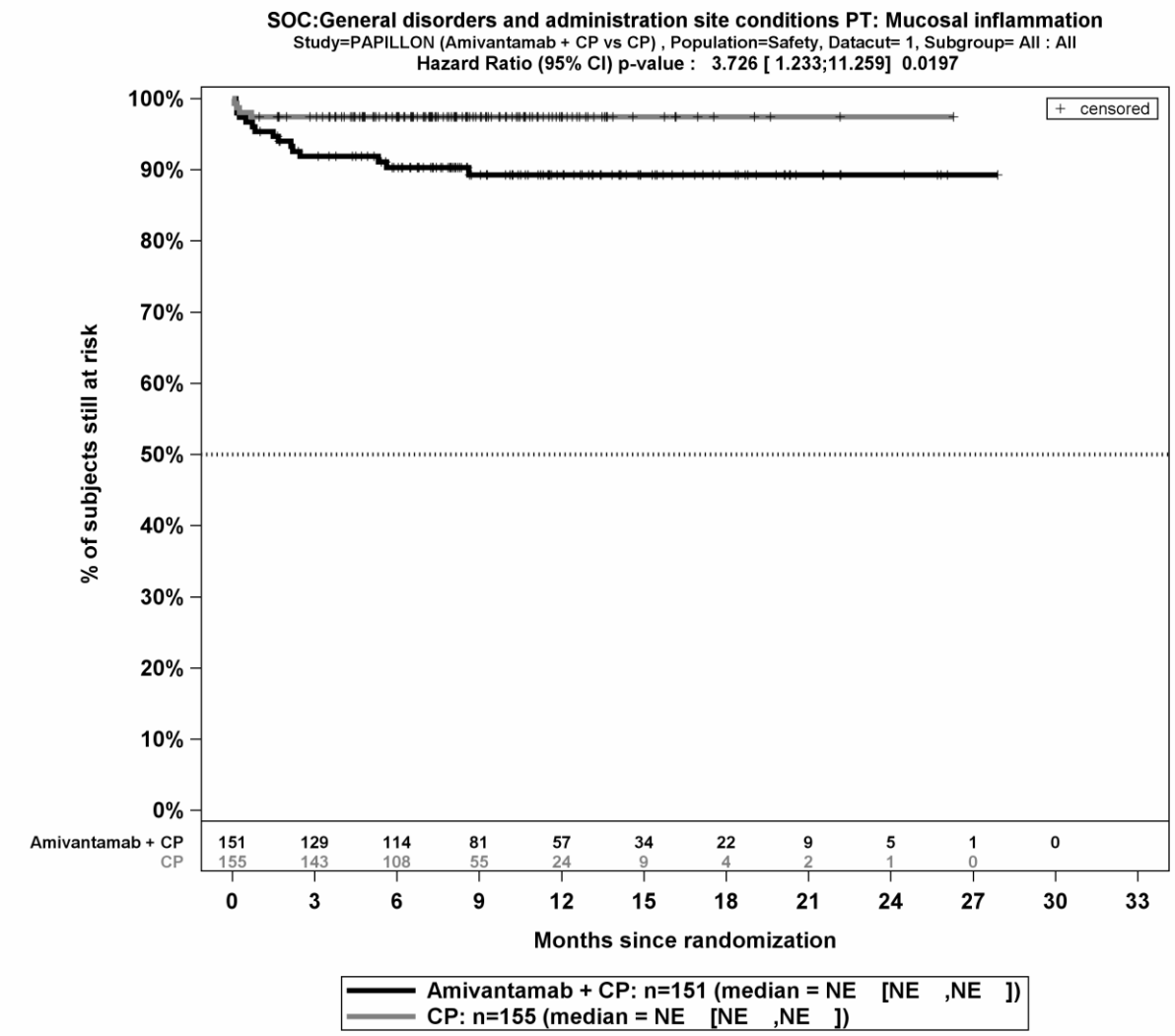


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schleimhautentzündung* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

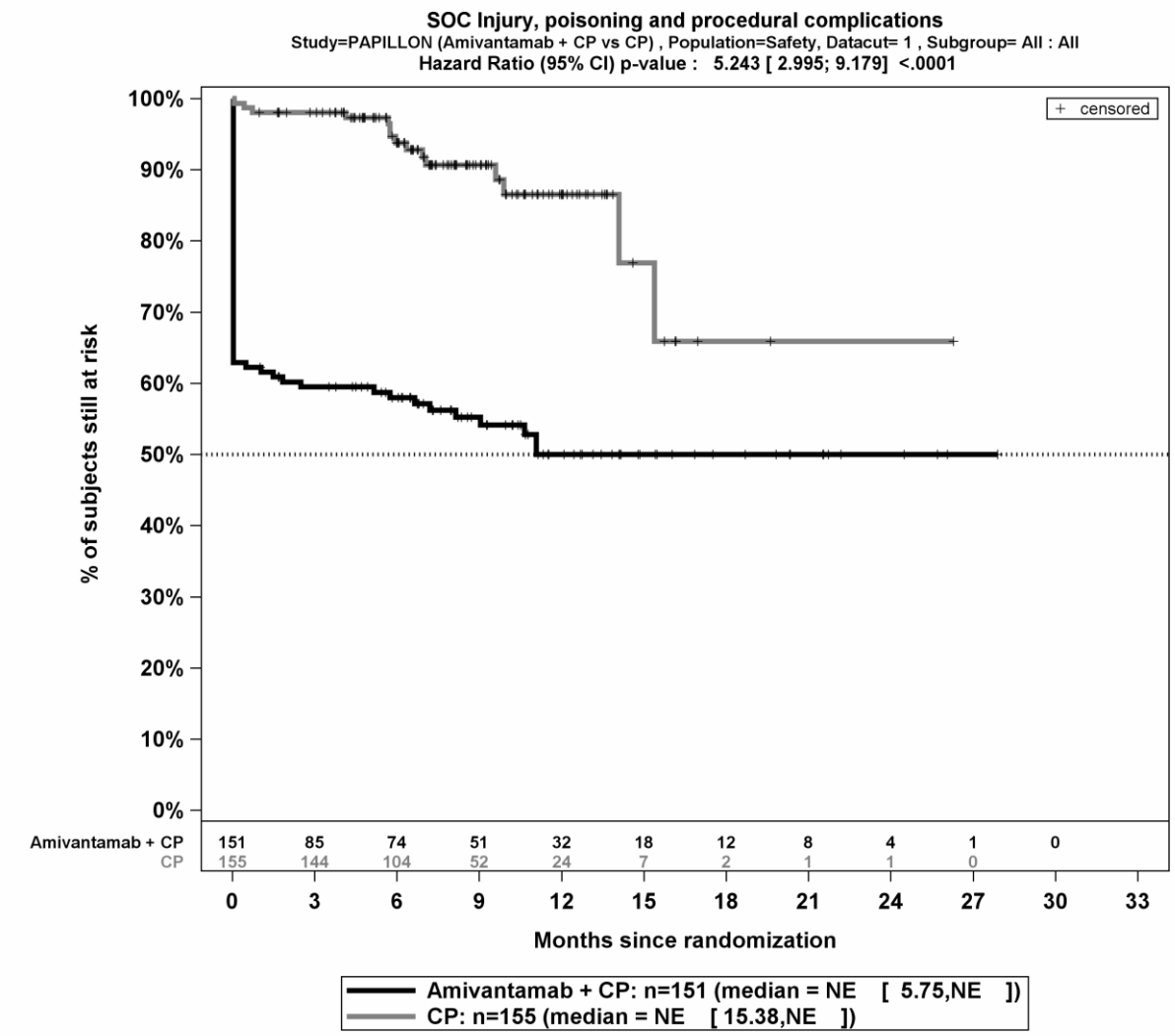


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

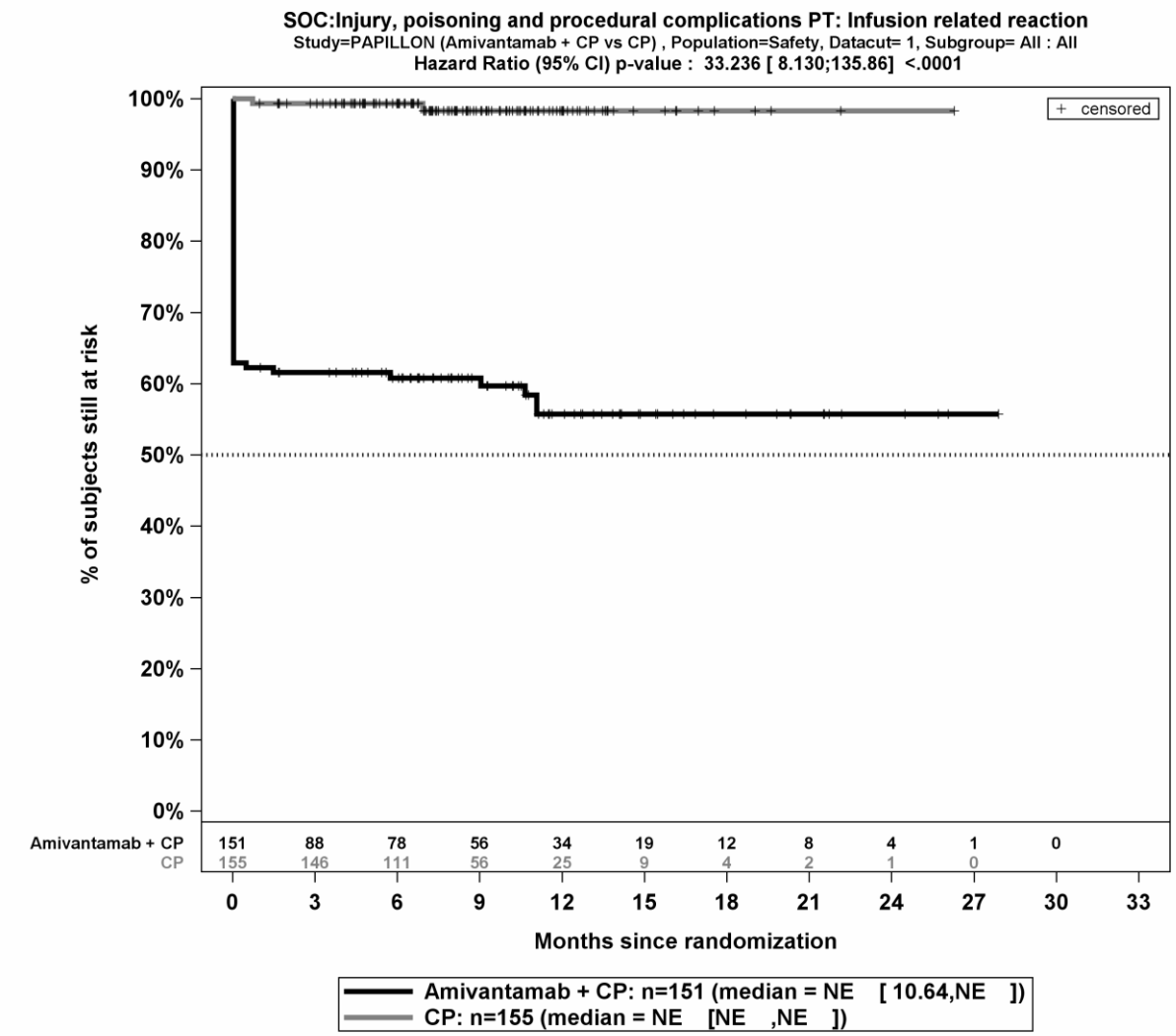


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

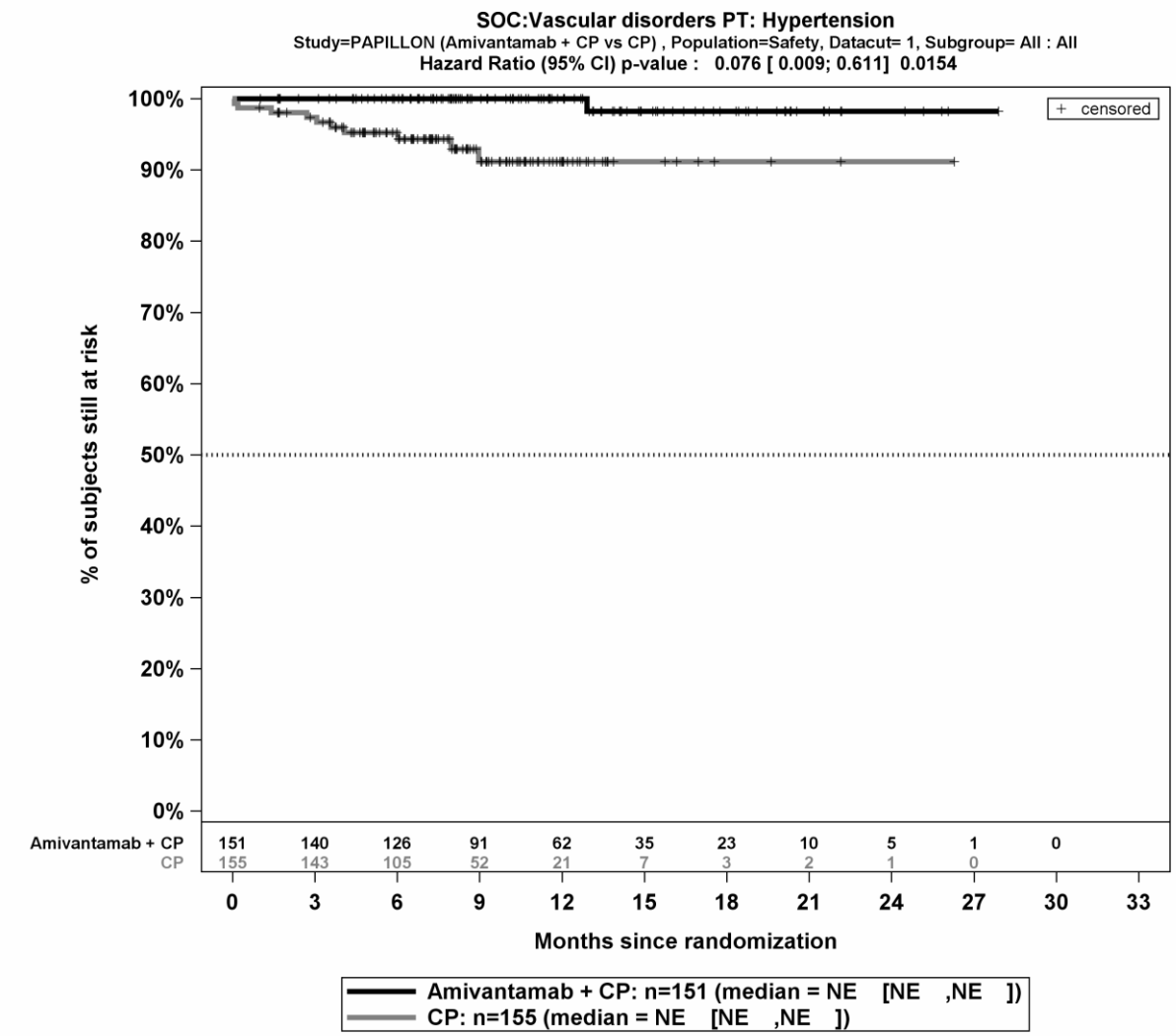


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypertonie* in der SOC *Gefäßerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-67: Detaildarstellung *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit ≥ 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, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	18/151 (11,9%)	NA [NA; NA]	10/155 (6,5%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,88; 4,51] p=0,0927	1,85 [0,89; 3,84] p=0,0979	5,50% [-0,90%; 11,90%] p=0,0917	1,47 [0,67; 3,26] p=0,3384
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	10/151 (6,6%)	NA [NA; NA]	4/155 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,67 [0,82; 8,68] p=0,0899	2,56 [0,83; 7,91] p=0,1022	4,10% [-0,60%; 8,80%] p=0,0902	2,18 [0,67; 7,06] p=0,1930
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	8/151 (5,3%)	NA [NA; NA]	14/155 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,24; 1,40] p=0,2104	0,59 [0,26; 1,37] p=0,2201	-3,70% [-9,60%; 2,10%] p=0,2143	0,46 [0,19; 1,15] p=0,0985

Studie	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	5/151 (3,3%)	NA [NA; NA]	11/155 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,15; 1,34] p=0,1447	0,47 [0,17; 1,33] p=0,1545	-3,70% [-8,70%; 1,20%] p=0,1409	0,44 [0,15; 1,26] p=0,1255

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

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 ersten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* keine signifikanten SOC oder PT.

Schwere UE ≥ CTCAE Grad 3

Tabelle 4-68: Detaildarstellung *schwerer unerwünschter Ereignisse ≥CTCAE Grad 3* mit einer Häufigkeit ≥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, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+Carboplatin+ Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	58/151 (38,4%)	NA [NA; NA]	52/155 (33,5%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,78; 1,99] p=0,3614	1,15 [0,85; 1,55] p=0,3603	5,00% [-5,70%; 15,70%] p=0,3598	1,32 [0,91; 1,93] p=0,1463
Neutropenie	50/151 (33,1%)	NA [NA; NA]	35/155 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,02; 2,80] p=0,0395	1,47 [1,01; 2,12] p=0,0420	10,60% [0,50%; 20,60%] p=0,0390	1,71 [1,10; 2,63] p=0,0159
Leukopenie	17/151 (11,3%)	NA [NA; NA]	5/155 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,81 [1,38; 10,50] p=0,0059	3,53 [1,34; 9,30] p=0,0109	8,10% [2,40%; 13,90%] p=0,0059	3,50 [1,28; 9,56] p=0,0146
Anämie	16/151 (10,6%)	NA [NA; NA]	19/155 (12,3%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,41; 1,73] p=0,6490	0,87 [0,47; 1,61] p=0,6478	-1,60% [-8,70%; 5,40%] p=0,6473	0,83 [0,43; 1,62] p=0,5888
Thrombozytopenie	15/151 (9,9%)	NA [NA; NA]	16/155 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,46; 2,07] p=0,9531	0,98 [0,50; 1,91] p=0,9532	-0,20% [-6,90%; 6,50%] p=0,9531	1,03 [0,51; 2,08] p=0,9362

Studie	Amivantamab+Carboplatin+ Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	31/151 (20,5%)	22,57 [22,57; NA]	11/155 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,50 [1,67; 7,34] p=0,0006	2,90 [1,52; 5,50] p=0,0012	13,50% [6,00%; 21,00%] p=0,0004	2,52 [1,26; 5,06] p=0,0092
Paronychie	10/151 (6,6%)	NA [22,57; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,60% [2,70%; 10,60%] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	28/151 (18,5%)	NA [NA; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,40% [12,30%; 24,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Ausschlag	17/151 (11,3%)	NA [NA; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,20% [6,20%; 16,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	23/151 (15,2%)	NA [NA; NA]	7/155 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,87 [1,59; 9,39] p=0,0016	3,41 [1,50; 7,71] p=0,0033	10,80% [4,20%; 17,40%] p=0,0013	3,25 [1,39; 7,61] p=0,0066
Hypokaliämie	13/151 (8,6%)	NA [NA; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	7,25 [1,61; 32,65] p=0,0029	6,71 [1,54; 29,14] p=0,0111	7,40% [2,50%; 12,20%] p=0,0028	6,41 [1,44; 28,51] p=0,0147
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	16/151 (10,6%)	NA [NA; NA]	7/155 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,99; 6,17] p=0,0462	2,33 [0,98; 5,51] p=0,0540	6,00% [0,10%; 12,00%] p=0,0455	2,03 [0,83; 4,99] p=0,1230

Studie	Amivantamab+Carboplatin+ Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Untersuchungen								
Gesamte SOC	15/151 (9,9%)	NA [NA; NA]	7/155 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,34 [0,92; 5,96] p=0,0686	2,19 [0,92; 5,22] p=0,0754	5,40% [-0,40%; 11,20%] p=0,0663	1,94 [0,78; 4,81] p=0,1520
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	14/151 (9,3%)	NA [NA; NA]	9/155 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,70; 4,03] p=0,2400	1,62 [0,72; 3,63] p=0,2433	3,60% [-2,30%; 9,50%] p=0,2379	1,44 [0,62; 3,34] p=0,3969
Asthenie	8/151 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/155 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,63; 7,30] p=0,2179	2,08 [0,63; 6,81] p=0,2278	2,70% [-1,60%; 7,10%] p=0,2161	1,71 [0,51; 5,73] p=0,3838
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	12/151 (7,9%)	NA [NA; NA]	18/155 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,31; 1,43] p=0,2903	0,69 [0,34; 1,38] p=0,2931	-3,60% [-10,30%; 3,10%] p=0,2885	0,54 [0,25; 1,15] p=0,1110

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).
d: 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Für den Endpunkt *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* 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.

Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,71 [1,10; 2,63]; p=0,0159), *Leukopenie* (HR=3,50 [1,28; 9,56]; p=0,0146).

In der zeit-adjustierten Analyse in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 2,52 [1,26; 5,06]; p=0,0092. Für die PT *Paronychie* zeigt sich ein gehäuftes Auftreten von Ereignissen im Interventionsarm. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen (HR=3,25 [1,39; 7,61]; p=0,0066). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypokaliämie* (HR=6,41 [1,44; 28,51]; p=0,0147).

Für die SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* sowie die PT *Ausschlag* zeigt sich ein gehäuftes Auftreten von Ereignissen im Interventionsarm. Da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

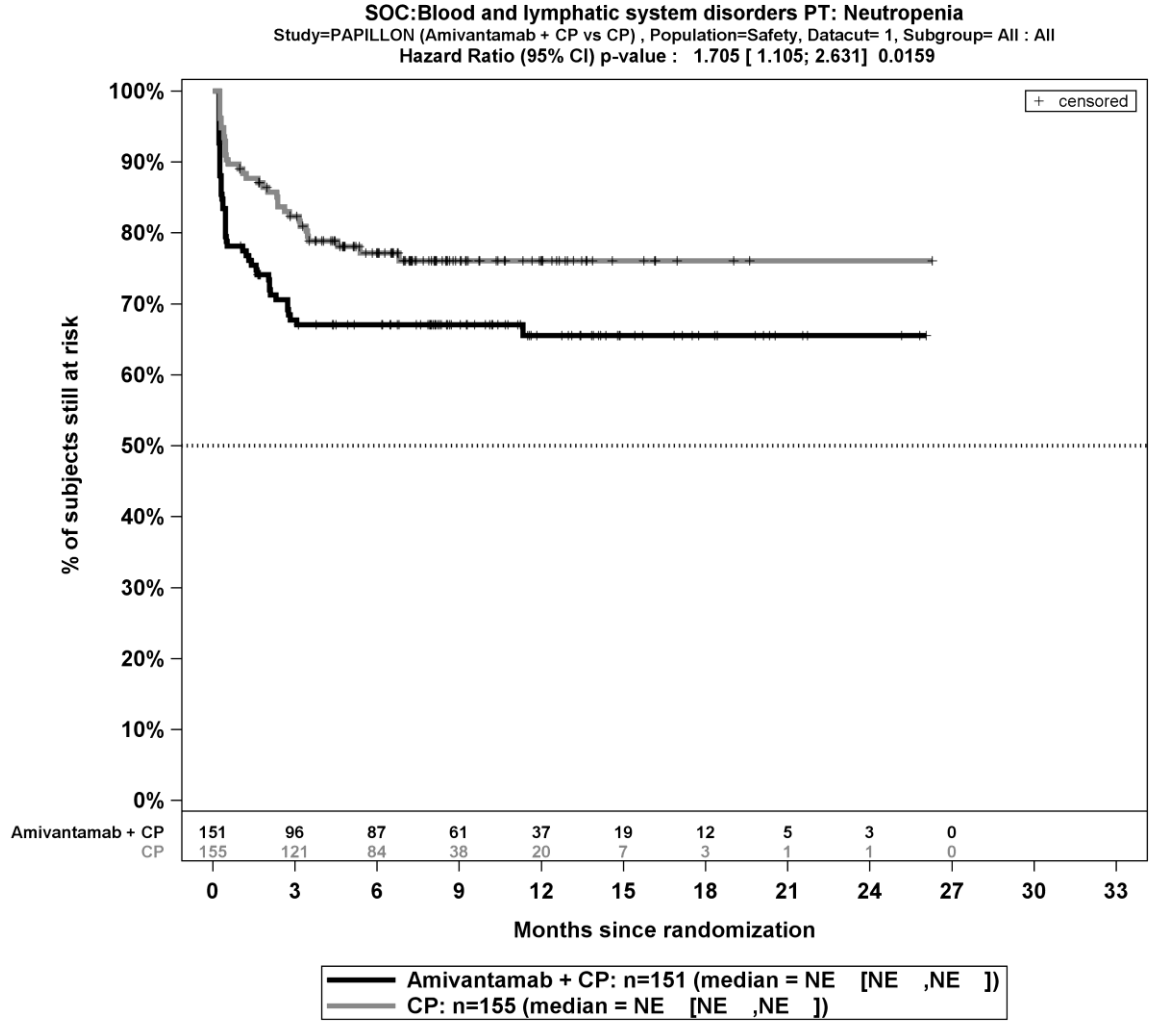


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* für die PT: *Neutropenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

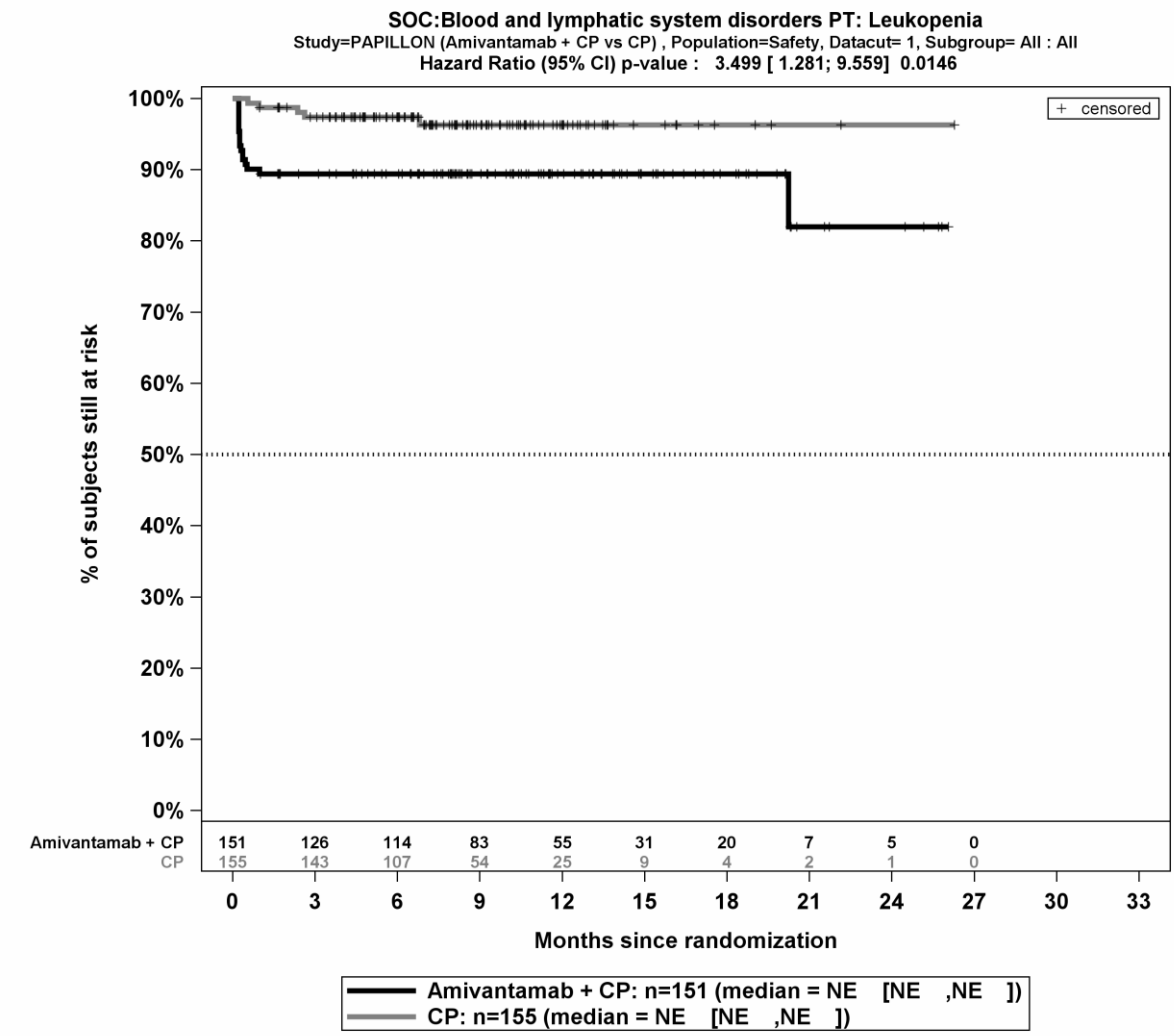


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* für die PT: *Leukopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

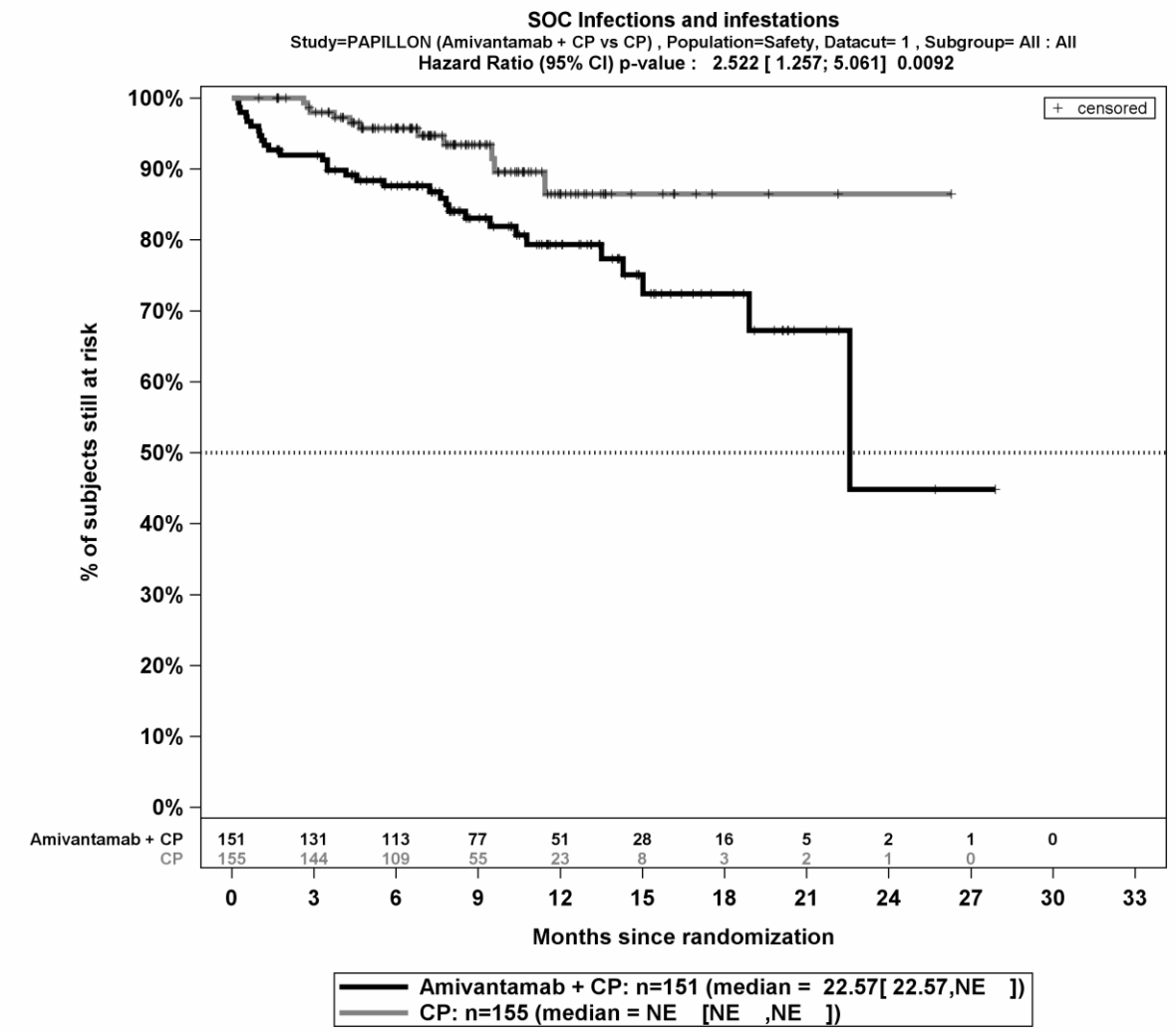


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

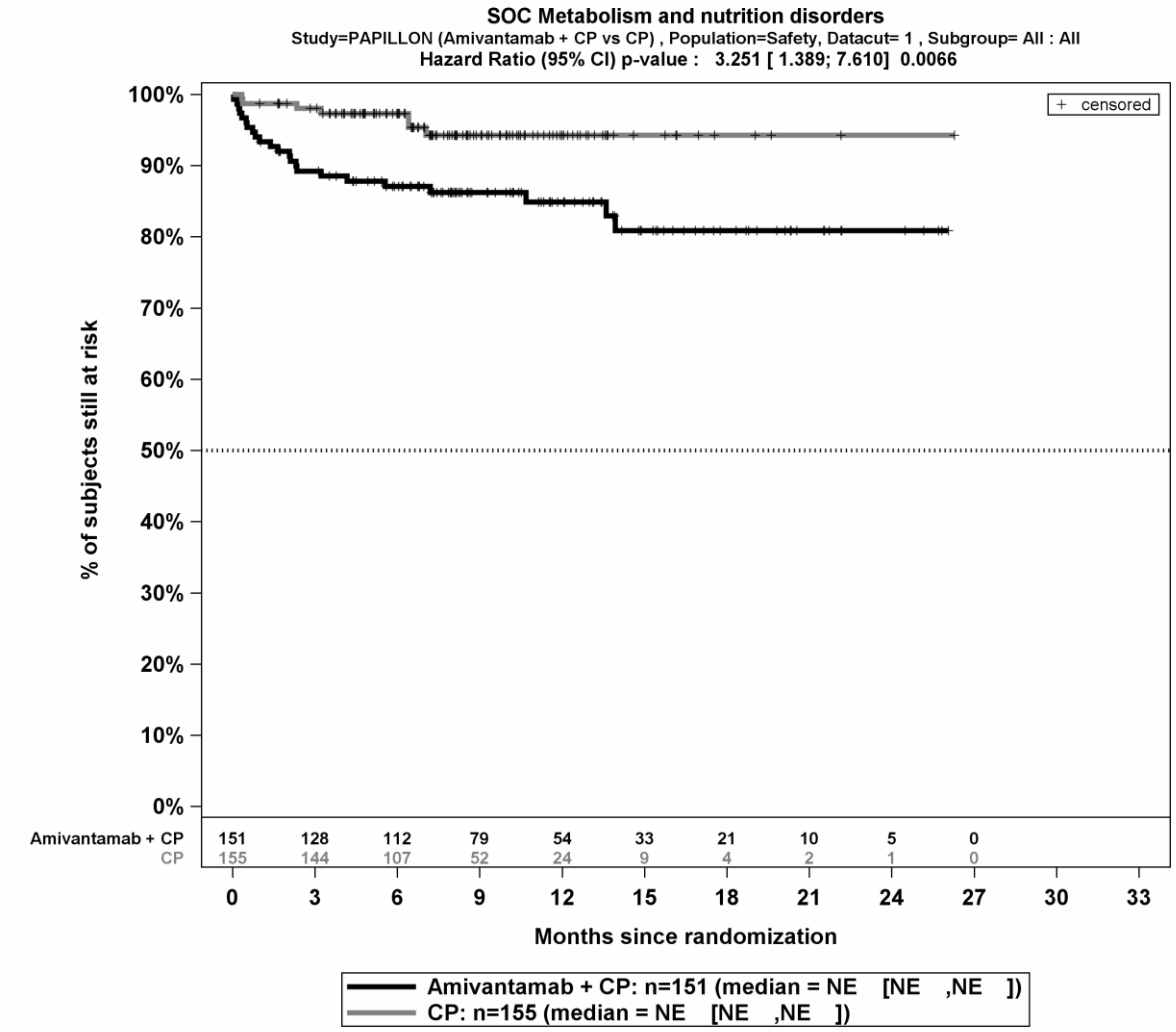


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

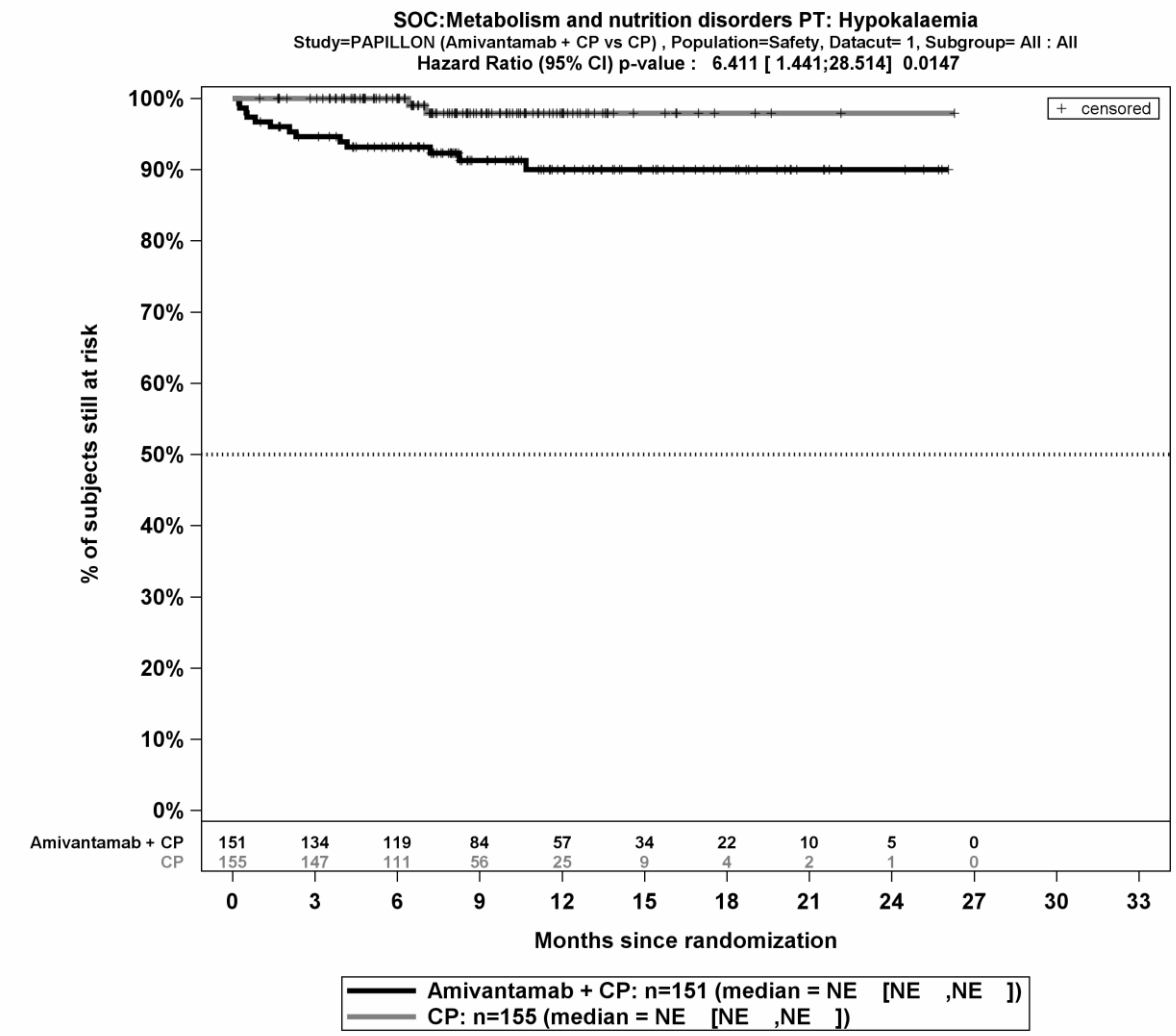


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* für die PT: *Hypokaliämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen

Tabelle 4-69: 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, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+Caboplatin+Pemetrexed	Carboplatin+Pemetrexed
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	8/151 (5,3%)	2/155 (1,3%)
Pneumonie	2/151 (1,3%)	0/155 (0,0%)
Hautinfektion	2/151 (1,3%)	0/155 (0,0%)
COVID-19	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
COVID-19 Pneumonie	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Virale Pneumonie	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Sepsis	1/151 (0,7%)	1/155 (0,6%)
Zellulitis	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erysipel	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	6/151 (4,0%)	5/155 (3,2%)
Anämie	3/151 (2,0%)	1/155 (0,6%)
Neutropenie	3/151 (2,0%)	2/155 (1,3%)
Thrombozytopenie	1/151 (0,7%)	3/155 (1,9%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	6/151 (4,0%)	1/155 (0,6%)
Dermatitis akneiform	2/151 (1,3%)	0/155 (0,0%)
Ausschlag	2/151 (1,3%)	1/155 (0,6%)
Hautulkus	2/151 (1,3%)	0/155 (0,0%)
Akne	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Nagelerkrankung	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	4/151 (2,6%)	2/155 (1,3%)
Asthenie	2/151 (1,3%)	0/155 (0,0%)
Ermüdung	2/151 (1,3%)	0/155 (0,0%)
Tod	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Ödem peripher	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)

Studie	Amivantamab+Caboplatin+Pemetrexed	Carboplatin+Pemetrexed
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	3/151 (2,0%)	0/155 (0,0%)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	3/151 (2,0%)	0/155 (0,0%)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	4/151 (2,6%)	1/155 (0,6%)
Alaninaminotransferase erhöht	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Aspartataminotransferase erhöht	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
C-reaktives Protein erhöht	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Gewicht erniedrigt	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Kreatinin im Blut erhöht	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	4/151 (2,6%)	1/155 (0,6%)
Pneumonitis	4/151 (2,6%)	0/155 (0,0%)
Dyspnoe	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Hämoptoe	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Lungenembolie	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	3/151 (2,0%)	1/155 (0,6%)
Appetit vermindert	3/151 (2,0%)	0/155 (0,0%)
Mangelernährung	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	3/151 (2,0%)	2/155 (1,3%)
Chronische Nierenerkrankung	1/151 (0,7%)	1/155 (0,6%)
Nephropathie toxisch	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/151 (0,7%)	1/155 (0,6%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	2/151 (1,3%)	2/155 (1,3%)
Myalgie	2/151 (1,3%)	0/155 (0,0%)
Knochenschmerzen	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Muskelspasmen	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)

Studie	Amivantamab+Caboplatin+Pemetrexed	Carboplatin+Pemetrexed
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	1/151 (0,7%)	1/155 (0,6%)
Apoplektischer Insult	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Getrübter Bewusstseinszustand	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamte SOC	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Vaginale Ulzeration	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Vasokonstriktion	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Akuter Myokardinfarkt	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Taubheit	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)

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: (66)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen

Tabelle 4-70: 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, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed	Carboplatin+Pemetrexed
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	5/151 (3,3%)	2/155 (1,3%)
COVID-19	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
COVID-19 Pneumonie	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Pneumonie	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Virale Pneumonie	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Sepsis	1/151 (0,7%)	1/155 (0,6%)
Zellulitis	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erysipel	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	4/151 (2,6%)	2/155 (1,3%)
Pneumonitis	4/151 (2,6%)	0/155 (0,0%)
Dyspnoe	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Hämoptoe	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Hypoxie	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Lungenembolie	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	2/151 (1,3%)	1/155 (0,6%)
C-reaktives Protein erhöht	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Gewicht erniedrigt	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Kreatinin im Blut erhöht	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	1/151 (0,7%)	3/155 (1,9%)
Anämie	1/151 (0,7%)	1/155 (0,6%)
Neutropenie	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Thrombozytopenie	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Fraktur eines Lendenwirbels	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)

Studie	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed	Carboplatin+Pemetrexed
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/151 (0,7%)	2/155 (1,3%)
Myalgie	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Knochenschmerzen	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Muskelspasmen	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	1/151 (0,7%)	2/155 (1,3%)
Apoplektischer Insult	1/151 (0,7%)	0/155 (0,0%)
Getrübter Bewusstseinszustand	0/151 (0,0%)	2/155 (1,3%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/151 (0,7%)	2/155 (1,3%)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/151 (0,7%)	1/155 (0,6%)
Chronische Nierenerkrankung	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Akuter Myokardinfarkt	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Ödem peripher	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Mangelernährung	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)
Ausschlag	0/151 (0,0%)	1/155 (0,6%)

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: (66)

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.

4.3.1.3.2 Ergänzend dargestellte Endpunkte – RCT

4.3.1.3.2.1 Morbidität – Tumoransprechen

Tabelle 4-71: Operationalisierung von *Tumoransprechen*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	Das *Tumoransprechen* wird in der Studie PAPILLON als sekundärer Endpunkt erhoben. Die *Allgemeine Ansprechrate* wird definiert als der Anteil der Patienten, die entweder ein bestätigtes komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen aufweisen. Die *Dauer des Ansprechens* 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) 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 Datenschnitt am 03. Mai 2023.
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 4-72: 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
PAPILLON	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 PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt *Tumoransprechen* werden unverblindet erhoben. Die erhobenen Daten zum *Tumoransprechen* wurden zusätzlich durch ein IRC beurteilt. 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 *Tumoransprechen* nach Beurteilung durch ein IRC als niedrig anzusehen ist.

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 4-73: Ergebnisse für *Allgemeine Ansprechrate (IRC)* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	**Amivantamab+ Carboplatin+ Pemetrexed**	**Carboplatin+ Pemetrexed**	**Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**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 (IRC)					
PAPILLON	111/153 (72,5%)	72/155 (46,5%)	2,85 [1,77; 4,57] p<0,0001	1,51 [1,25; 1,83] p<0,0001	25,60% [14,90%; 36,30%] p<0,0001

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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).

Abkürzungen: IRC: Independend Review Committee; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeine Ansprechrate (IRC)* im Behandlungsarm 111 Ereignisse (72,5%) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (46,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (2,85 [1,77; 4,57]; p<0,0001), das Relative Risiko (1,51 [1,25; 1,83]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (25,60% [14,90%; 36,30%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für *Dauer des Ansprechens* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+ Pemetrexed		Carboplatin+ Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+ Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed	
	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 (berichtet durch das IRC)						
PAPILLON	57/111 (51,4%)	9,69 [8,25; 13,54]	60/72 (83,3%)	4,43 [4,14; 5,62]	0,33 [0,22; 0,48] 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.
d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).

Abkürzungen: IRC: Independend Review Committee; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OS; vs.: versus

Quelle: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens (IRC)* im Behandlungsarm 57 Ereignisse (51,4%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (83,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,69 Monate im Behandlungsarm und 4,43 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,33 [0,22; 0,48]; p<0,0001).

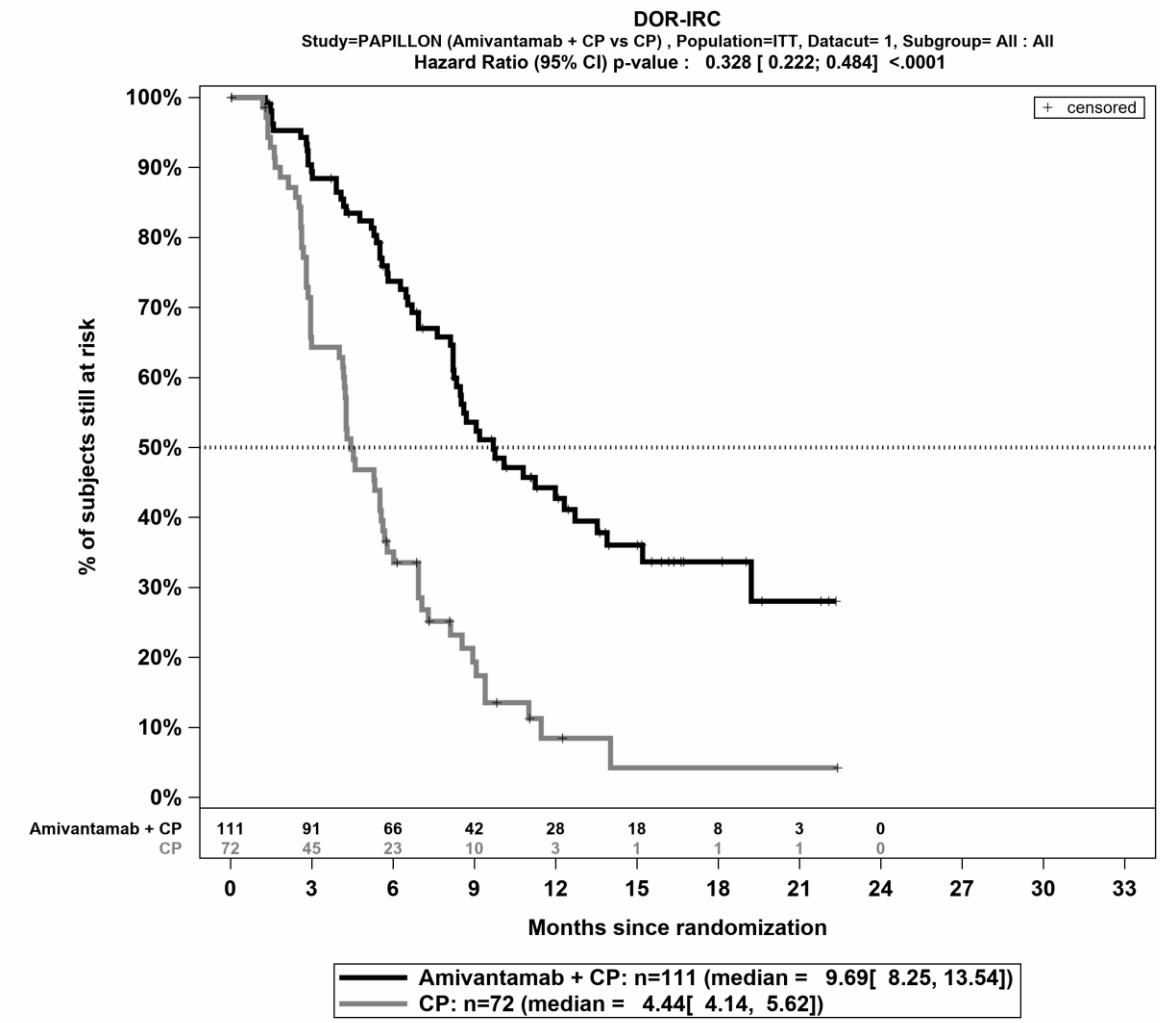


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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 Therapie

Tabelle 4-75: Operationalisierung von *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	Die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* (Time to Subsequent Therapy, TTST) wird in der Studie PAPILLON als sekundärer 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 Datenschnitt am 03. Mai 2023.
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 4-76: 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
PAPILLON	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 PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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. 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 4-77: Ergebnisse für *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+ Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed	
	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						
PAPILLON	58/153 (37,9%)	17,71 [13,67; NA]	109/155 (70,3%)	9,89 [8,57; 11,07]	0,35 [0,25; 0,49] 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.
d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind ECOG-Status (0 oder 1) 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; vs.: versus

Quelle: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (37,9%) und im Kontrollarm 109 Ereignisse (70,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,71 Monate im Behandlungsarm und 9,89 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,35 [0,25; 0,49]; p<0,0001).

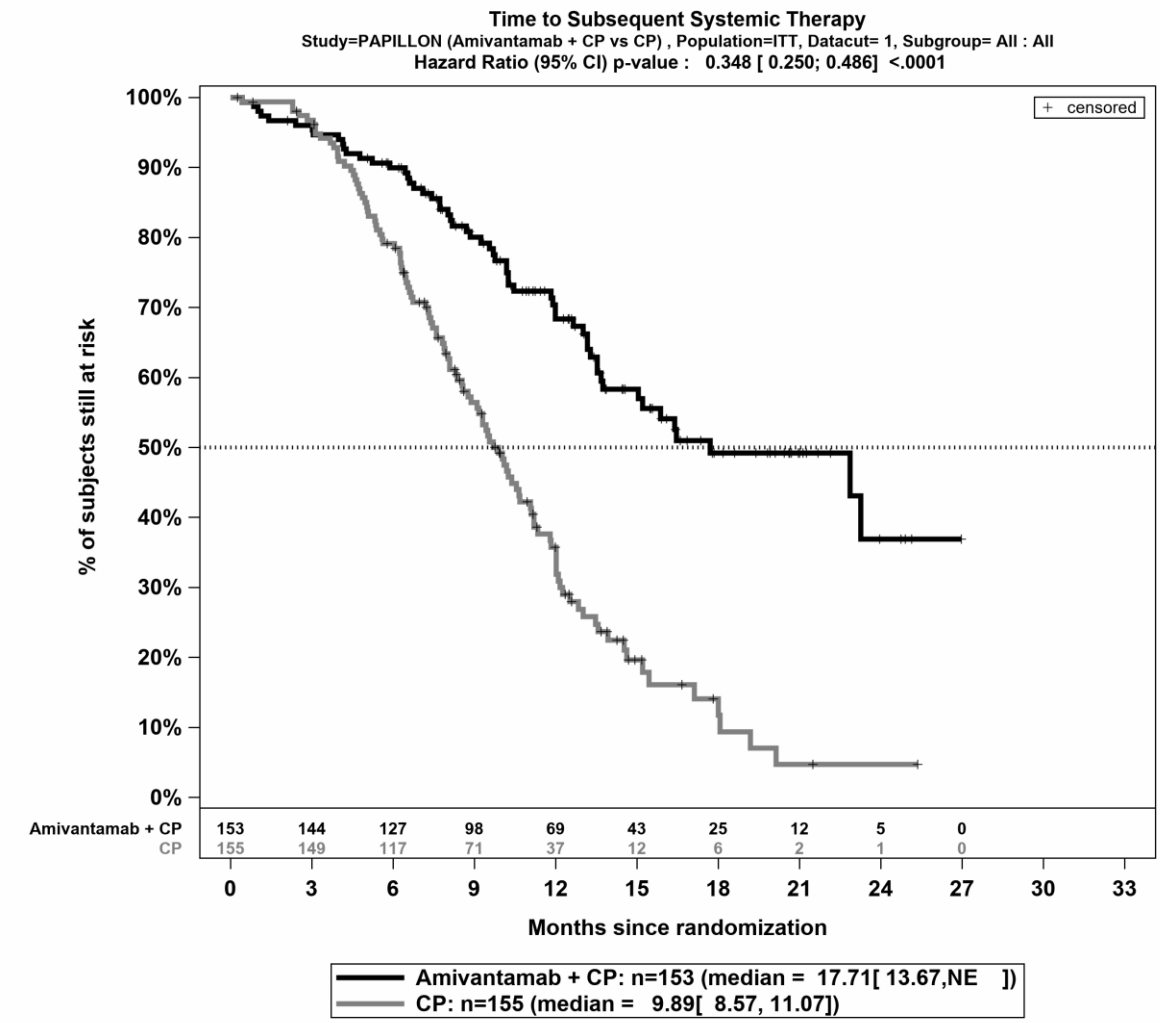


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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 – Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-78: Operationalisierung von *progressionsfreies Überleben*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	Das *Progressionsfreie Überleben* wurde in der Studie PAPILLON als primärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher auftritt. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht progredient geworden sind, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erfassung der Erkrankung nach RECIST v1.1 zensiert. Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den Datenschnitt am 03. Mai 2023.

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *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
PAPILLON	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 PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* werden unverblindet erhoben. Die erhobenen Daten zum *progressionsfreien Überleben* wurden zusätzlich durch ein IRC beurteilt. 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 *progressionsfreies Überleben* nach Beurteilung durch ein IRC als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+Carboplatin +Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+ Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed	
	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 (BIRC)						
PAPILLON	84/153 (54,9%)	11,37 [9,79; 13,70]	132/155 (85,2%)	6,70 [5,58; 7,33]	0,40 [0,30; 0,53] 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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.
d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IRC: Independend Review Committee; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; vs.: versus

Quelle: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *progressionsfreies Überleben (BIRC)* im Behandlungsarm 84 Ereignisse (54,9%) und im Kontrollarm 132 Ereignisse (85,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,37 Monate im Behandlungsarm und 6,70 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,40 [0,30; 0,53]; p<0,0001).

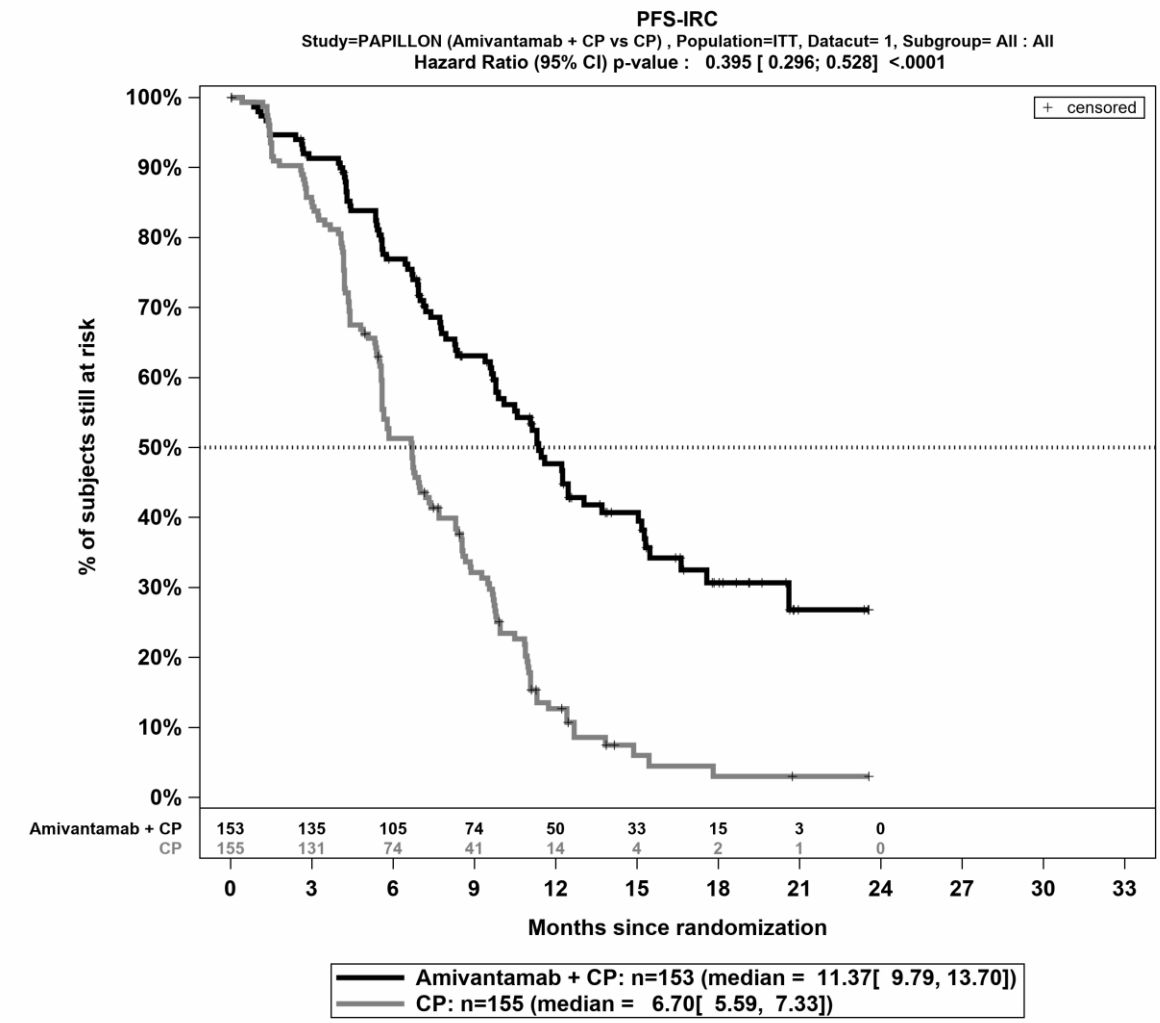


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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 – Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie

Tabelle 4-81: Operationalisierung von *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie*

Studie	Operationalisierung
PAPILLON	Das *progressionsfreie Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* (Progression-free Survival After the First Subsequent Therapy, PFS2) wurde in der Studie PAPILLON als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 oder Tod jeglicher Ursache nach der Initiierung der nachfolgenden systemischen Krebstherapie, je nachdem, was früher auftritt. 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. Der Endpunkt wird ausschließlich durch die Prüfärzte erhoben (INV). Die Auswertung erfolgt für die ITT-Population für den Datenschnitt am 03. Mai 2023.
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PFS2: Progression-free Survival After the First Subsequent Therapy (P*rogressionsfreies 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 4-82: 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
PAPILLON	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Abkürzungen: ITT*:* Intention to treat; PFS: *Progressionsfreies Überleben*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* werden unverblindet erhoben. 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. Der Endpunkt *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* wird durch die Prüfärzte berichtet (INV). Es erfolgt keine Evaluierung durch ein Independent Review Committee. Es kann bei der INV-Analyse nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes durch die unverblindete Erhebung 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 4-83: Ergebnisse für p*rogressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+ Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed	
	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)						
PAPILLON	33/153 (21,6%)	NA [22,77; NA]	61/155 (39,4%)	17,25 [13,96; 21,52]	0,49 [0,32; 0,76] p=0,0013	0,0010

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 ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.
d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren sind ECOG-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja, Nein).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; INV: Berichtet durch die Prüfärzte; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; vs.: versus

Quelle: (66)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie (INV)* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (21,6%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (39,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 17,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,49 [0,32; 0,76]; p=0,0013).

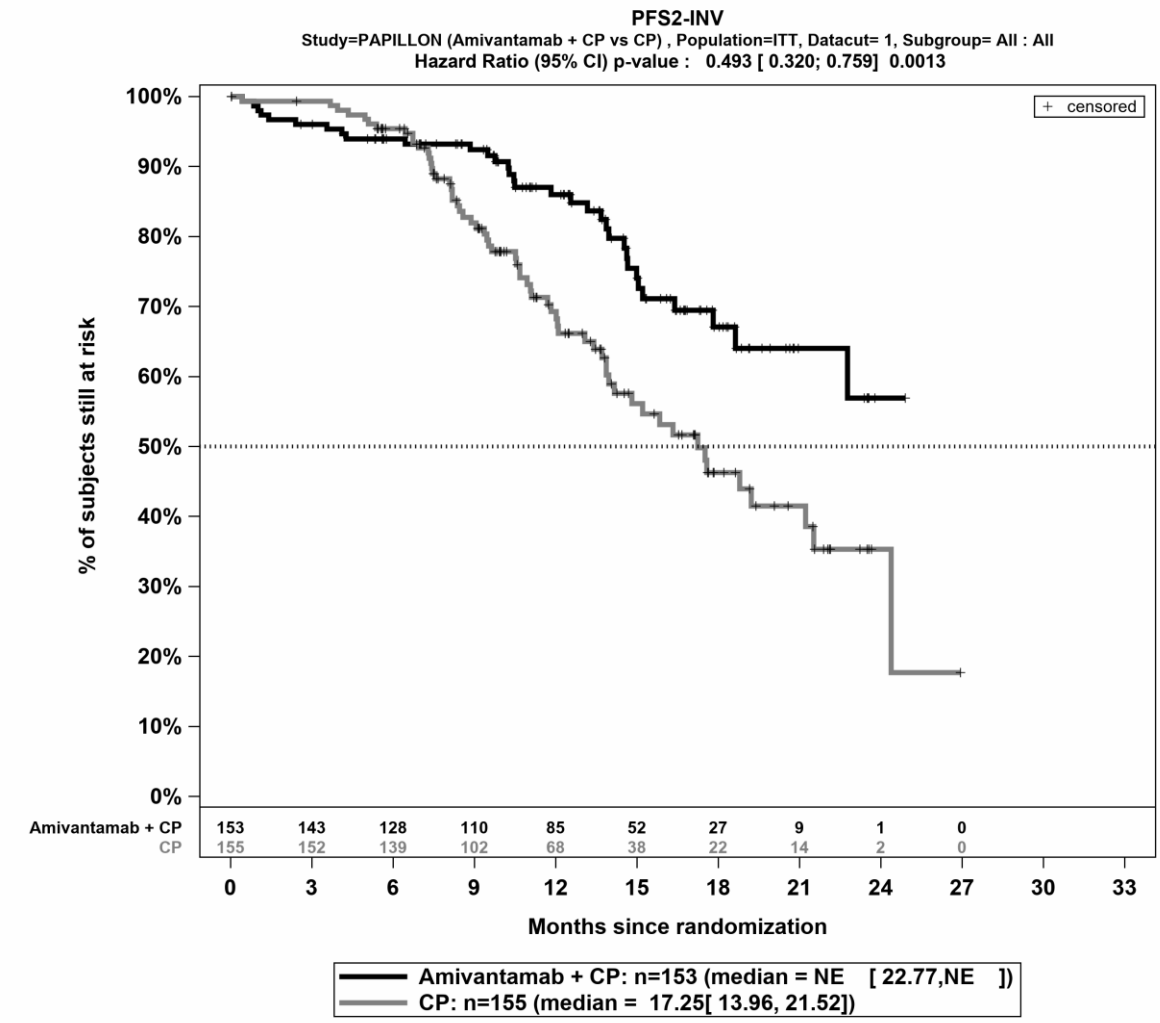


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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.

4.3.1.3.3 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.

Es werden für die Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-84: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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)	**Hirnmetastasen in der Anamnese** (Ja, nein)	**Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI** (Ja, nein)	**Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher** (Ja, nein)	**Abstammung** (Asiatisch, nicht asiatisch)
Mortalität									
Gesamtüberleben (OS)									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●
Morbidität									
Zeit bis zur symptomatischen Progression									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●
PROMIS-PF-8c									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●
EQ-5D VAS									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●
Verträglichkeit									
Jegliche UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●

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)	**Hirnmetastasen in der Anamnese** (Ja, nein)	**Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI** (Ja, nein)	**Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher** (Ja, nein)	**Abstammung** (Asiatisch, nicht asiatisch)
Schwerwiegende UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●
UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen (Gesamtrate, signifikante SOC und PT)									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●
UE, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen (Gesamtrate, signifikante SOC und PT)									
PAPILLON	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-85 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 PAPILLON zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten dargestellt:

Mortalität

- *Gesamtüberleben (OS)*

Morbidität

- *Zeit bis zur symptomatischen Progression*
- *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*
- *PROMIS-PF-8c*
- *EQ-5D VAS*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Verträglichkeit

- *Unerwünschte Ereignisse*

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 (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.

Für die Subgruppe vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI werden gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.3 keine Subgruppenanalysen dargestellt, da die jeweiligen resultierenden Subgruppen jeweils nicht mindestens zehn Patienten umfassen.

Tabelle 4-85: 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

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)	**Hirnmetastasen in der Anamnese** (Ja, nein)	**Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI** (Ja, nein)	**Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher** (Ja, nein)	**Abstammung** (Asiatisch, nicht asiatisch)
Mortalität									
Gesamtüberleben (OS)									
PAPILLON	0,8167	0,1604	**0,0147**	0,0906	0,1333	0,4598	n.d.	0,0945	0,8712
Morbidität									
Zeit bis zur symptomatischen Progression									
PAPILLON	0,6000	0,8179	0,6755	0,5601	0,3787	0,5262	n.d.	0,2387	0,8861
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,0761	**0,0190**	**0,0447**	0,8081	0,5346	0,9375	n.d.	0,6888	0,5390
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,7844	0,8694	0,7002	0,4127	0,6086	0,9617	n.d.	0,3103	0,4840
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,2062	0,5516	0,6506	0,1285	0,2786	0,5340	n.d.	**0,0021**	0,1375
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	**0,0456**	0,4085	0,7530	0,4380	0,4733	0,3933	n.d.	0,2016	0,4585
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	**0,0358**	0,1669	0,3115	0,8344	0,1462	0,3648	n.d.	0,4990	0,2007

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)	**Hirnmetastasen in der Anamnese** (Ja, nein)	**Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI** (Ja, nein)	**Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher** (Ja, nein)	**Abstammung** (Asiatisch, nicht asiatisch)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,0775	0,1585	0,9498	0,7610	0,5942	0,8100	n.d.	**0,0283**	0,1982
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,7645	0,3476	0,7948	0,4862	0,1904	0,7006	n.d.	0,5224	0,0830
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,1404	0,6493	0,6810	0,9943	0,8898	0,4866	n.d.	0,1010	0,7294
PROMIS-PF-8c Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 6,9									
PAPILLON	**0,0214**	0,4388	0,1820	0,6892	0,6498	0,2541	n.d.	0,2928	0,6453
EQ-5D VAS Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 15									
PAPILLON	0,1492	0,4304	0,7073	0,6344	0,7942	0,5611	n.d.	0,6441	0,6838
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,9755	0,0673	0,3722	0,5903	0,9628	0,8815	n.d.	0,7907	0,6064
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,9754	0,8546	0,1475	0,8060	0,8183	0,8403	n.d.	0,8055	0,8078
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,5846	0,2255	0,8255	0,2274	0,6301	0,9981	n.d.	0,6043	**0,0113**
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,5363	0,5785	0,0798	0,1831	0,3354	0,1620	n.d.	0,3212	0,2816

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)	**Hirnmetastasen in der Anamnese** (Ja, nein)	**Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI** (Ja, nein)	**Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher** (Ja, nein)	**Abstammung** (Asiatisch, nicht asiatisch)
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,7309	0,0575	0,4119	0,5211	0,5202	0,0796	n.d.	0,3136	0,9506
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10									
PAPILLON	0,8385	0,0963	0,3331	0,9500	0,1503	0,8075	n.d.	0,5275	0,9125

n.d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt.

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; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c

Tabelle 4-86: 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 vs., 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)	**Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI** (Ja, nein)	**Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher** (Ja, nein)	**Abstammung** (Asiatisch, nicht asiatisch)
Verträglichkeit Hauptebenen									
Jegliche unerwünschten Ereignisse									
PAPILLON	0,8449	0,4415	0,2240	0,7383	0,7770	0,7953	n.d.	0,1010	0,3287
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
PAPILLON	0,5156	0,1855	0,1166	0,9376	0,1310	0,2418	n.d.	0,2936	0,9893
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)									
PAPILLON	0,7205	0,5263	0,3861	0,6297	0,3104	0,3686	n.d.	0,6580	0,9476
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen									
PAPILLON	0,8923	0,6137	0,4310	0,9487	0,9663	0,6029	n.d.	0,9718	0,8807
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen									
PAPILLON	0,8057	0,2254	**0,0257**	0,3949	0,3568	0,6547	n.d.	0,1002	0,8611
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse									
Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse									
PAPILLON	0,8999	0,4039	0,5237	0,2885	0,8379	0,8557	n.d.	0,8370	**0,0001**
Hautausschlag auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse									
PAPILLON	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								

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)	**Hirnmetastasen in der Anamnese** (Ja, nein)	**Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI** (Ja, nein)	**Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher** (Ja, nein)	**Abstammung** (Asiatisch, nicht asiatisch)
Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3)									
PAPILLON	0,9998	0,9999	0,9998	0,9998	0,9999	0,9999	n.d.	0,9999	1,0000
Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse									
PAPILLON	0,9835	0,9876	0,8646	0,9833	0,9862	0,9872	n.d.	0,9828	0,9997
Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse									
PAPILLON	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3)									
PAPILLON	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse									
PAPILLON	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse									
PAPILLON	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
Interstitielle Lungenerkrankung auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3)									
PAPILLON	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.								
Signifikante SOC									
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,0803	**0,0103**	0,4031	0,6555	0,1501	0,7654	n.d.	0,5867	**0,0053**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,3416	0,5078	0,6633	0,4539	0,3567	0,1399	n.d.	**0,0266**	0,7917

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)	**Hirnmetastasen in der Anamnese** (Ja, nein)	**Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI** (Ja, nein)	**Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher** (Ja, nein)	**Abstammung** (Asiatisch, nicht asiatisch)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	**0,0321**	0,0527	0,5251	0,3168	0,3307	0,8143	n.d.	0,9660	0,0512
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,7770	0,6918	0,6359	0,5055	0,6016	0,1432	n.d.	0,4476	0,9783
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,1358	**0,0280**	0,9033	0,5149	0,4774	0,8533	n.d.	0,9249	0,8534
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
PAPILLON	**0,0166**	0,5913	0,8955	0,5041	0,7602	0,2462	n.d.	0,5621	0,7549
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
PAPILLON	0,7423	0,9017	0,5676	0,5406	0,9861	0,4716	n.d.	0,9385	0,8271
Signifikante PT									
Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,8894	0,5301	0,3166	0,0997	0,6239	0,3623	n.d.	0,3538	0,9945
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,6382	0,9864	0,3050	0,1447	0,8721	0,1580	n.d.	0,8954	0,5600
Hautulkus (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,5204	0,3453	0,9623	0,6515	0,3267	0,7212	n.d.	0,0992	0,3120

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)	**Hirnmetastasen in der Anamnese** (Ja, nein)	**Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI** (Ja, nein)	**Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher** (Ja, nein)	**Abstammung** (Asiatisch, nicht asiatisch)
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,9899	0,9995	0,9916	0,9937	0,6702	0,9921	n.d.	0,9874	0,9999
Mundulzeration (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,6698	0,9917	0,4211	0,5016	0,8188	0,9915	n.d.	0,5405	0,9999
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,6644	0,7899	0,9872	0,8899	0,7633	0,4231	n.d.	0,5070	0,8288
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,6459	0,3080	0,5679	0,1920	0,9591	0,2998	n.d.	0,8952	0,0866
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,4019	0,9913	0,7090	0,2230	0,0976	0,9733	n.d.	0,2350	0,9999
Hypophosphatämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	NA	0,9931	NA	0,9945	NA	0,9940	n.d.	NA	NA
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,3126	0,3811	0,2194	0,0865	0,3250	0,4296	n.d.	0,7895	0,9935
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,1903	**0,0418**	0,3389	0,5297	0,6192	0,8551	n.d.	**0,0498**	0,8288
Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,6103	0,9878	0,3557	0,9741	0,3283	0,9973	n.d.	0,0951	0,3087
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,1416	0,7824	0,2581	0,9891	0,9903	0,9909	n.d.	0,4418	1,0000

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)	**Hirnmetastasen in der Anamnese** (Ja, nein)	**Vorherige Therapie mit einem EGFR-TKI** (Ja, nein)	**Aktuell oder in der Vergangenheit Raucher** (Ja, nein)	**Abstammung** (Asiatisch, nicht asiatisch)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	0,9835	0,9876	0,8646	0,9833	0,9862	0,9872	n.d.	0,9828	0,9997
Hypertonie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
PAPILLON	NA	0,9993	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
PAPILLON	0,9921	0,1741	0,6115	0,1681	**0,0277**	0,8617	n.d.	0,6246	0,7638
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
PAPILLON	0,3445	0,9909	0,5439	0,9925	0,2634	0,4437	n.d.	0,9642	0,9554
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))									
PAPILLON	NA	0,2657	NA	0,9894	0,9913	0,9928	n.d.	NA	1,0000

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: (66)

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 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed		**Carboplatin+Pemetrexed**		**Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed**	
	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	28/153 (18,3%)	NA [NA; NA]	42/155 (27,1%)	24,38 [22,08; NA]	0,72 [0,44; 1,17] p=0,1794	0,1775
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,0147						
Männlich	20/68 (29,4%)	NA [15,21; NA]	16/62 (25,8%)	24,38 [18,37; NA]	1,23 [0,63; 2,40] p=0,5482	0,5475
Weiblich	8/85 (9,4%)	NA [NA; NA]	26/93 (28,0%)	NA [20,11; NA]	0,33 [0,15; 0,73] p=0,0063	0,0041

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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0147. In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,23 [0,63; 2,40]; p=0,5482). In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,33 [0,15; 0,73]; p=0,0063). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

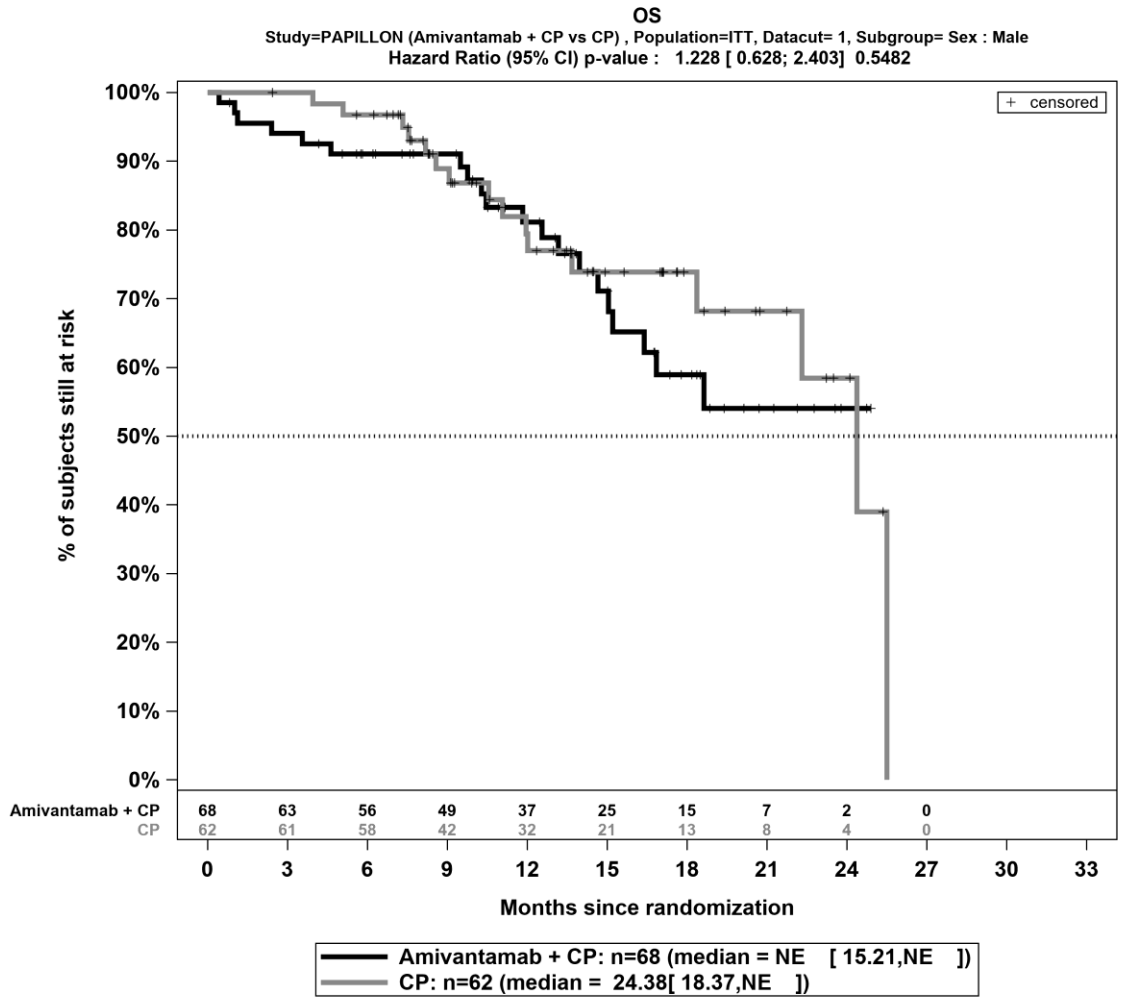


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS), Subgruppe Geschlecht,* Kategorie *Männlich* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

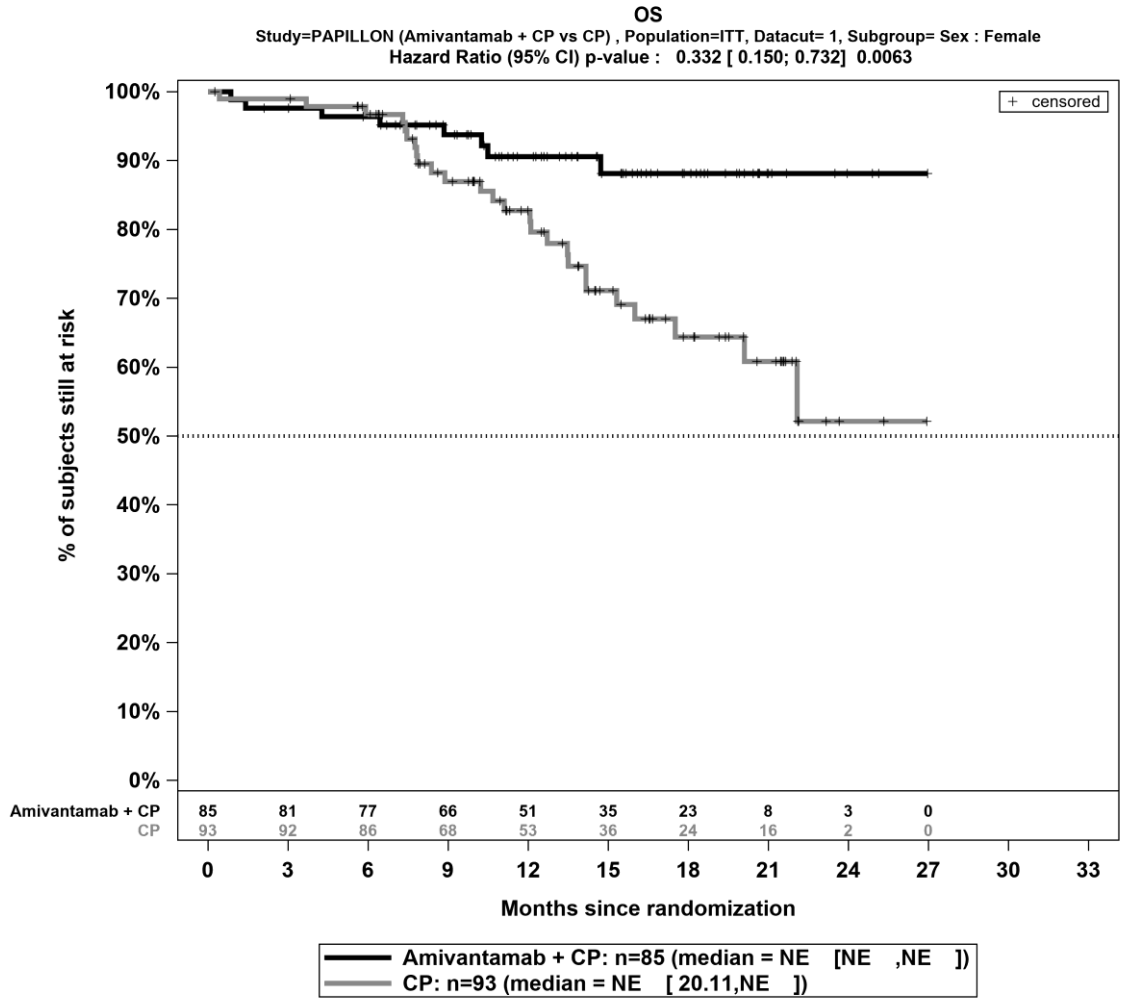


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)*, *Subgruppe Geschlecht*, Kategorie *Weiblich* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.3.2 Subgruppenanalysen – Morbidität

Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10								
Gesamt-population	78/153 (51,0%)	6,04 [2,99; 14,09]	92/155 (59,4%)	5,88 [4,40; 8,84]	0,71 [0,45; 1,11] p=0,1360	0,86 [0,70; 1,05] p=0,1361	-8,40% [-19,40%; 2,60%] p=0,1327	0,95 [0,70; 1,28] p=0,7317
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0190								
<75	70/141 (49,6%)	8,61 [3,29; 14,42]	84/140 (60,0%)	5,75 [4,34; 8,84]	0,66 [0,41; 1,05] p=0,0817	0,83 [0,67; 1,02] p=0,0832	-10,40% [-21,90%; 1,20%] p=0,0795	0,84 [0,61; 1,15] p=0,2825
≥75	8/12 (66,7%)	1,59 [1,41; 2,86]	8/15 (53,3%)	14,52 [2,83; NA]	1,75 [0,36; 8,42] p=0,4917	1,25 [0,67; 2,32] p=0,4804	13,30% [-23,40%; 50,10%] p=0,4767	2,94 [1,08; 8,02] p=0,0346
Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,0447								
Männlich	39/68 (57,4%)	5,95 [2,83; 11,37]	32/62 (51,6%)	8,64 [4,76; 18,07]	1,26 [0,63; 2,52] p=0,5131	1,11 [0,81; 1,52] p=0,5136	5,70% [-11,40%; 22,90%] p=0,5110	1,34 [0,84; 2,14] p=0,2245
Weiblich	39/85 (45,9%)	14,42 [2,89; NA]	60/93 (64,5%)	4,70 [3,06; 8,12]	0,47 [0,26; 0,85] p=0,0127	0,71 [0,54; 0,94] p=0,0154	-18,60% [-33,00%; -4,30%] p=0,0111	0,71 [0,48; 1,07] p=0,1039
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Gesamt-population	65/153 (42,5%)	13,04 [9,53; 23,79]	86/155 (55,5%)	7,46 [5,06; 10,71]	0,59 [0,37; 0,93] p=0,0224	0,77 [0,61; 0,96] p=0,0235	-13,00% [-24,10%; -2,00%] p=0,0207	0,71 [0,52; 0,99] p=0,0440

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0021								
Nein	30/88 (34,1%)	23,79 [13,04; 23,79]	54/91 (59,3%)	5,58 [3,52; 9,92]	0,35 [0,19; 0,65] p=0,0007	0,57 [0,41; 0,80] p=0,0013	-25,20% [-39,40%; -11,10%] p=0,0005	0,47 [0,30; 0,73] p=0,0010
Ja	35/65 (53,8%)	5,75 [4,27; 12,75]	32/64 (50,0%)	10,71 [5,88; 13,27]	1,17 [0,58; 2,33] p=0,6632	1,08 [0,77; 1,50] p=0,6624	3,80% [-13,40%; 21,10%] p=0,6618	1,28 [0,79; 2,08] p=0,3072
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10								
Gesamt-population	101/153 (66,0%)	2,83 [1,71; 4,17]	122/155 (78,7%)	2,89 [2,83; 3,38]	0,51 [0,30; 0,86] p=0,0115	0,84 [0,73; 0,96] p=0,0120	-12,90% [-22,60%; -3,10%] p=0,0100	0,88 [0,67; 1,15] p=0,3488
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0456								
<65	65/97 (67,0%)	3,20 [1,91; 5,29]	73/92 (79,3%)	2,86 [1,81; 3,06]	0,53 [0,27; 1,02] p=0,0568	0,84 [0,71; 1,00] p=0,0573	-12,30% [-24,80%; 0,20%] p=0,0528	0,70 [0,50; 0,98] p=0,0381
≥65	36/56 (64,3%)	2,07 [1,48; 2,89]	49/63 (77,8%)	3,29 [2,83; 5,58]	0,51 [0,23; 1,15] p=0,1054	0,83 [0,65; 1,05] p=0,1131	-13,50% [-29,70%; 2,70%] p=0,1029	1,23 [0,80; 1,90] p=0,3497
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10								
Gesamt-population	62/153 (40,5%)	18,76 [11,30; 20,76]	80/155 (51,6%)	8,80 [6,34; 12,45]	0,64 [0,40; 1,00] p=0,0509	0,79 [0,61; 1,00] p=0,0520	-11,10% [-22,10%; -0,10%] p=0,0486	0,72 [0,52; 1,01] p=0,0562

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0358								
<65	36/97 (37,1%)	20,50 [11,56; NA]	50/92 (54,3%)	7,33 [4,76; 12,45]	0,50 [0,28; 0,89] p=0,0177	0,68 [0,50; 0,94] p=0,0193	-17,20% [-31,20%; -3,20%] p=0,0158	0,55 [0,35; 0,84] p=0,0060
≥65	26/56 (46,4%)	12,75 [7,00; 20,76]	30/63 (47,6%)	10,84 [7,10; NA]	0,95 [0,46; 1,96] p=0,8971	0,97 [0,67; 1,43] p=0,8967	-1,20% [-19,20%; 16,80%] p=0,8967	1,11 [0,66; 1,88] p=0,6941
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10								
Gesamt-population	80/153 (52,3%)	3,91 [2,92; 11,27]	83/155 (53,5%)	8,57 [4,47; 11,34]	0,95 [0,61; 1,50] p=0,8410	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8401	-1,10% [-12,30%; 10,00%] p=0,8398	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2856
Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0283								
Nein	54/88 (61,4%)	3,02 [1,84; 4,17]	47/91 (51,6%)	8,84 [4,47; NA]	1,49 [0,82; 2,69] p=0,1913	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1919	9,70% [-4,70%; 24,20%] p=0,1877	1,54 [1,04; 2,28] p=0,0309
Ja	26/65 (40,0%)	14,09 [3,32; NA]	36/64 (56,3%)	7,33 [3,12; 12,71]	0,52 [0,26; 1,04] p=0,0658	0,71 [0,49; 1,03] p=0,0693	-16,30% [-33,30%; 0,80%] p=0,0612	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2663

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0190. In der Kategorie *<75* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,84 [0,61; 1,15]; p=0,2825). In der Kategorie *≥75* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,94 [1,08; 8,02]; p=0,0346). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0447. In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,34 [0,84; 2,14]; p=0,2245). In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,71 [0,48; 1,07]; p=0,1039). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Aktuell oder in Vergangenheit Raucher* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0021. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,47 [0,30; 0,73]; p=0,0010). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,28 [0,79; 2,08]; p=0,3072). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0456. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,70 [0,50; 0,98]; p=0,0381). In der Kategorie *≥65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,23 [0,80; 1,90]; p=0,3497). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0358. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,55 [0,35; 0,84]; p=0,0060). In der Kategorie *≥65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,11 [0,66; 1,88]; p=0,6941). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Aktuell oder in Vergangenheit Raucher* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0283. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,54 [1,04; 2,28]; p=0,0309). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,75 [0,45; 1,25]; p=0,2663). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

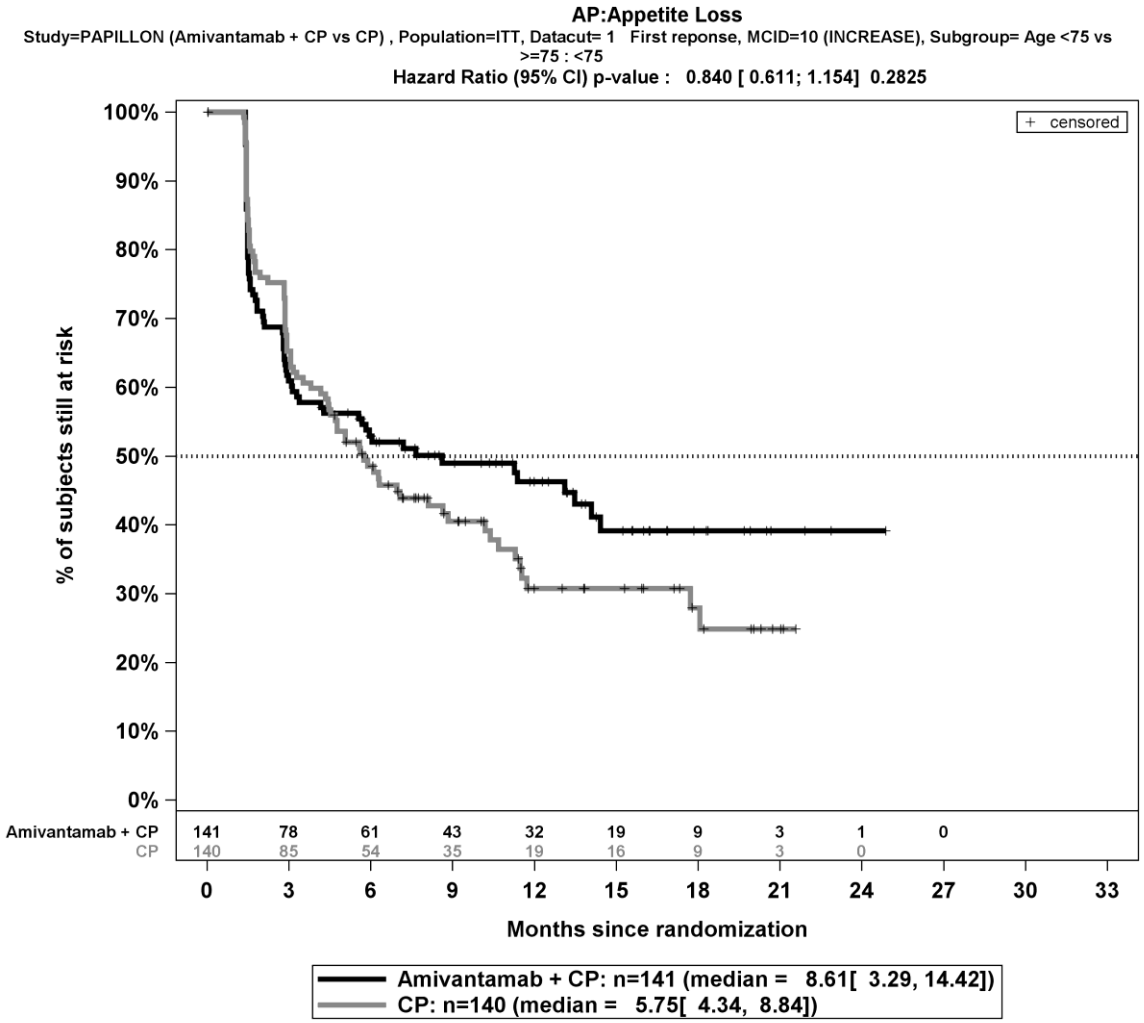


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt E*ORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)*, Kategorie *< 75* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

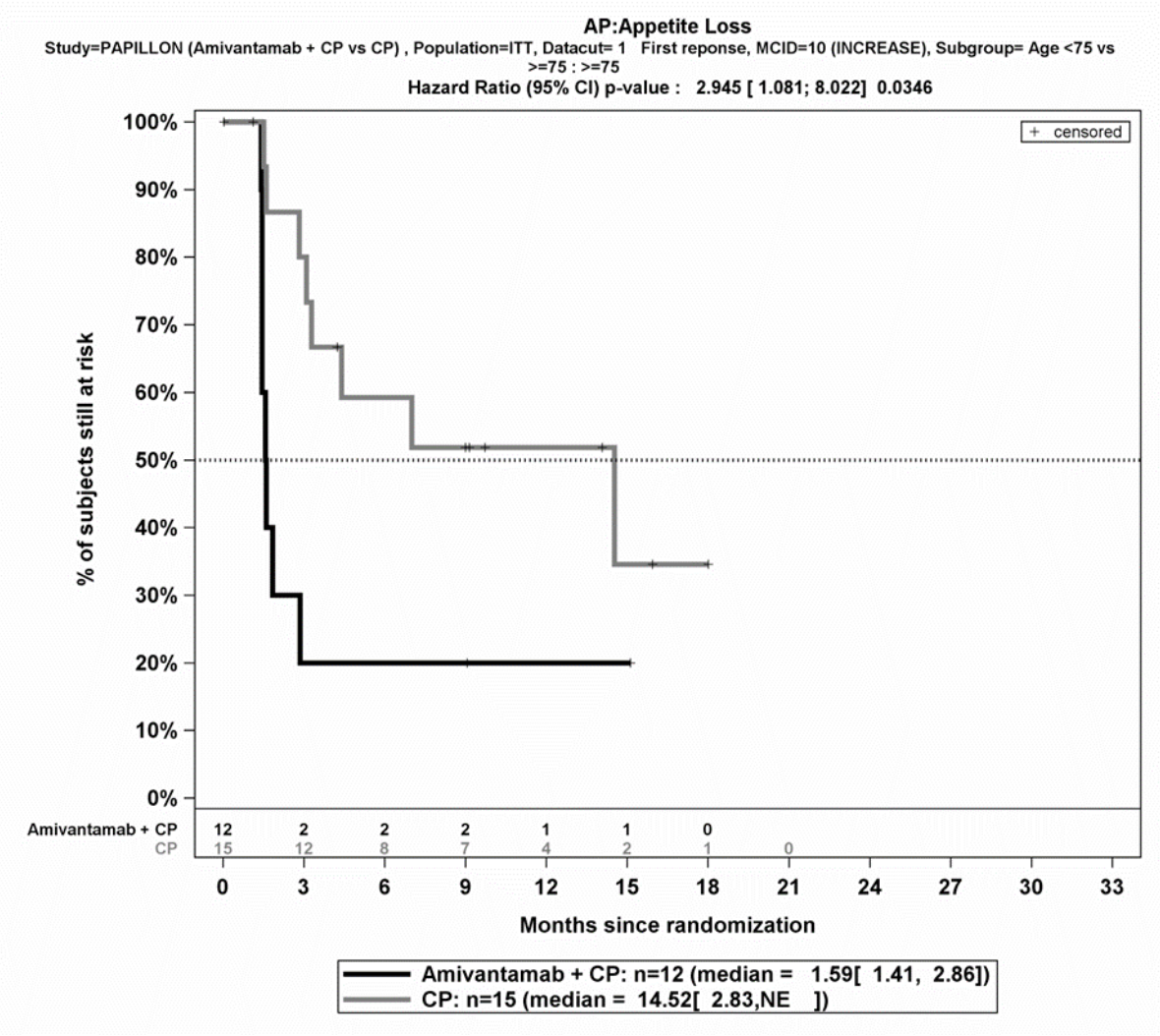


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre),* Kategorie ≥ *75* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

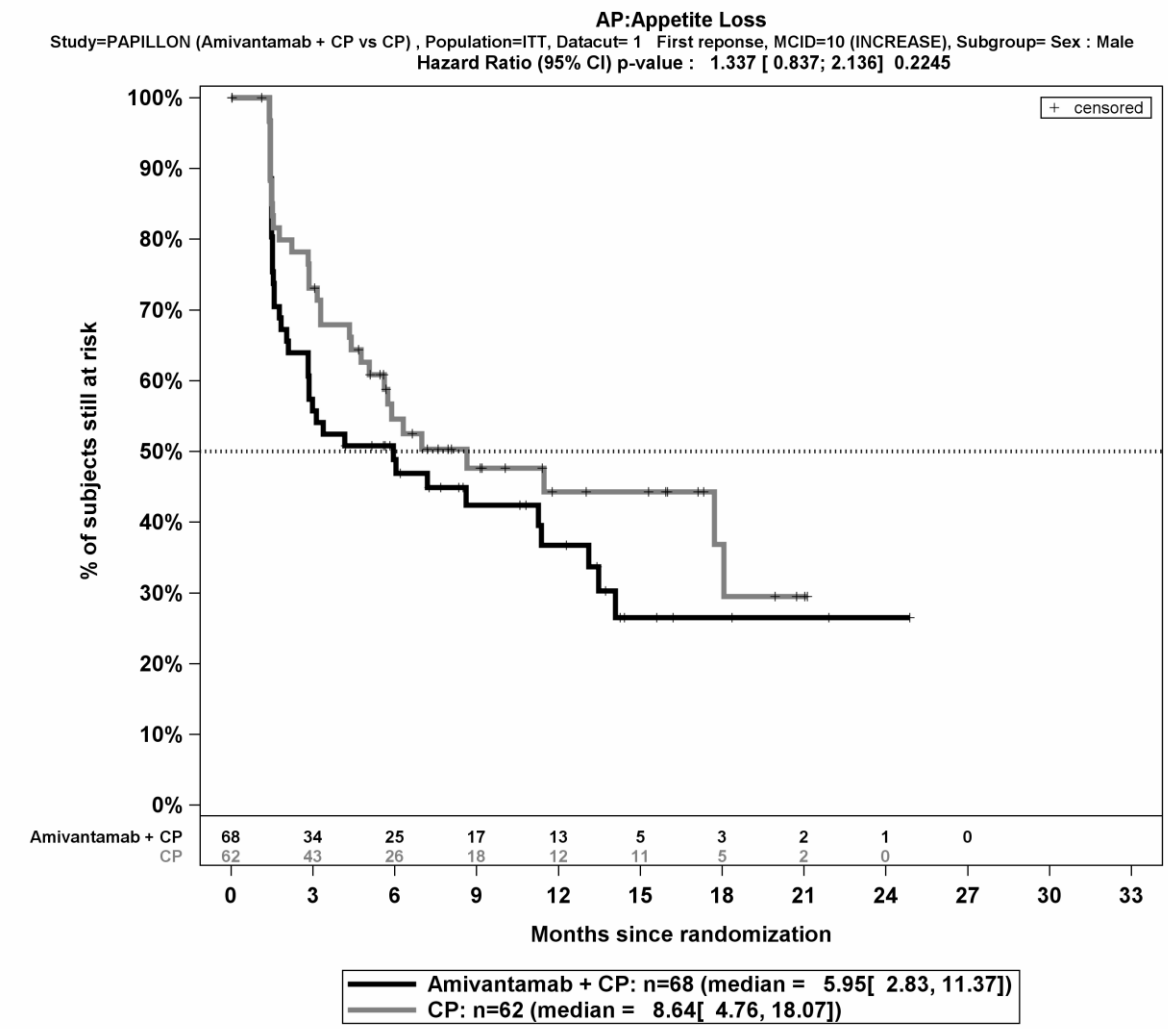


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Geschlecht,* Kategorie *Männlich* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

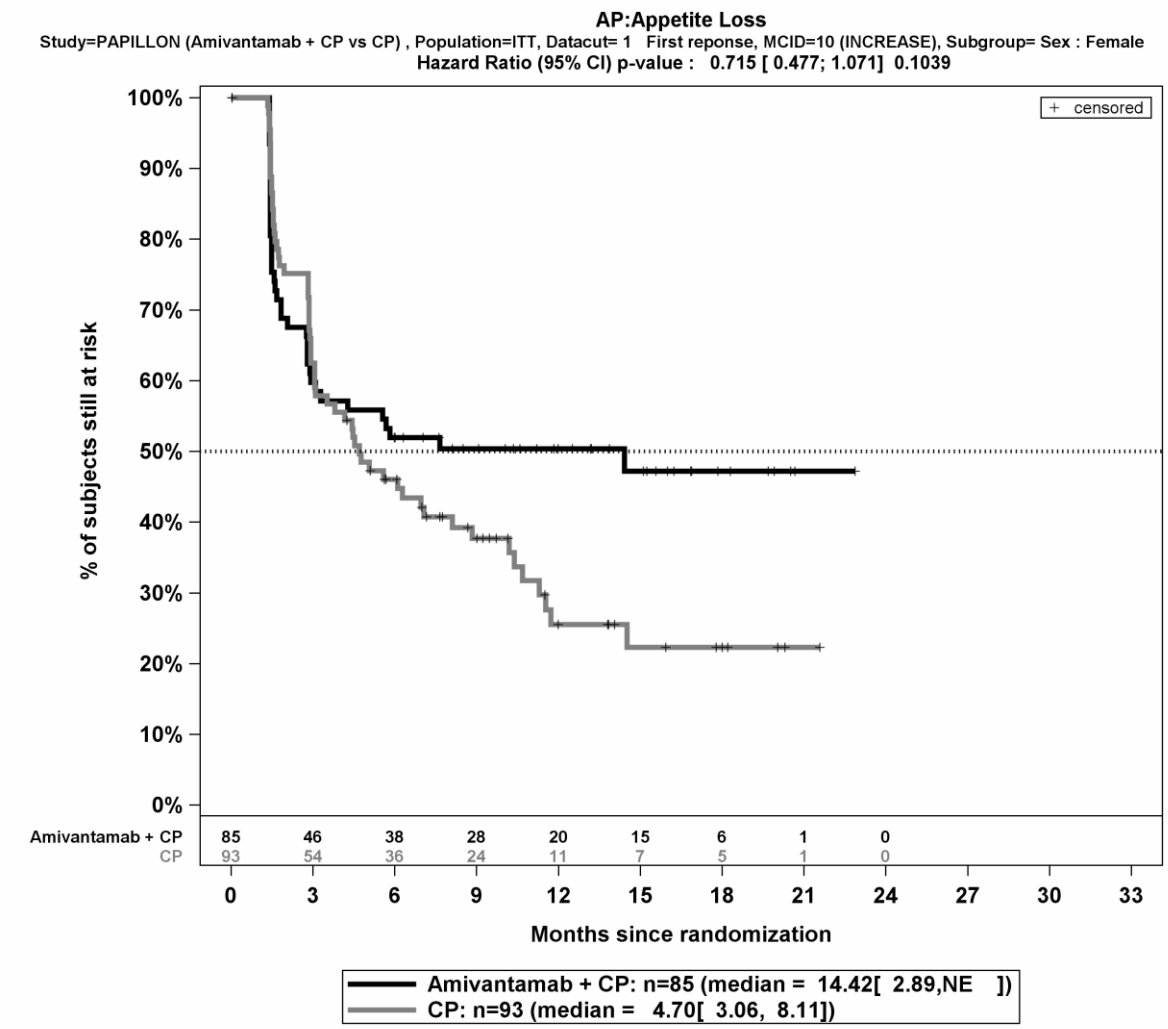


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Geschlecht,* Kategorie *Weiblich* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

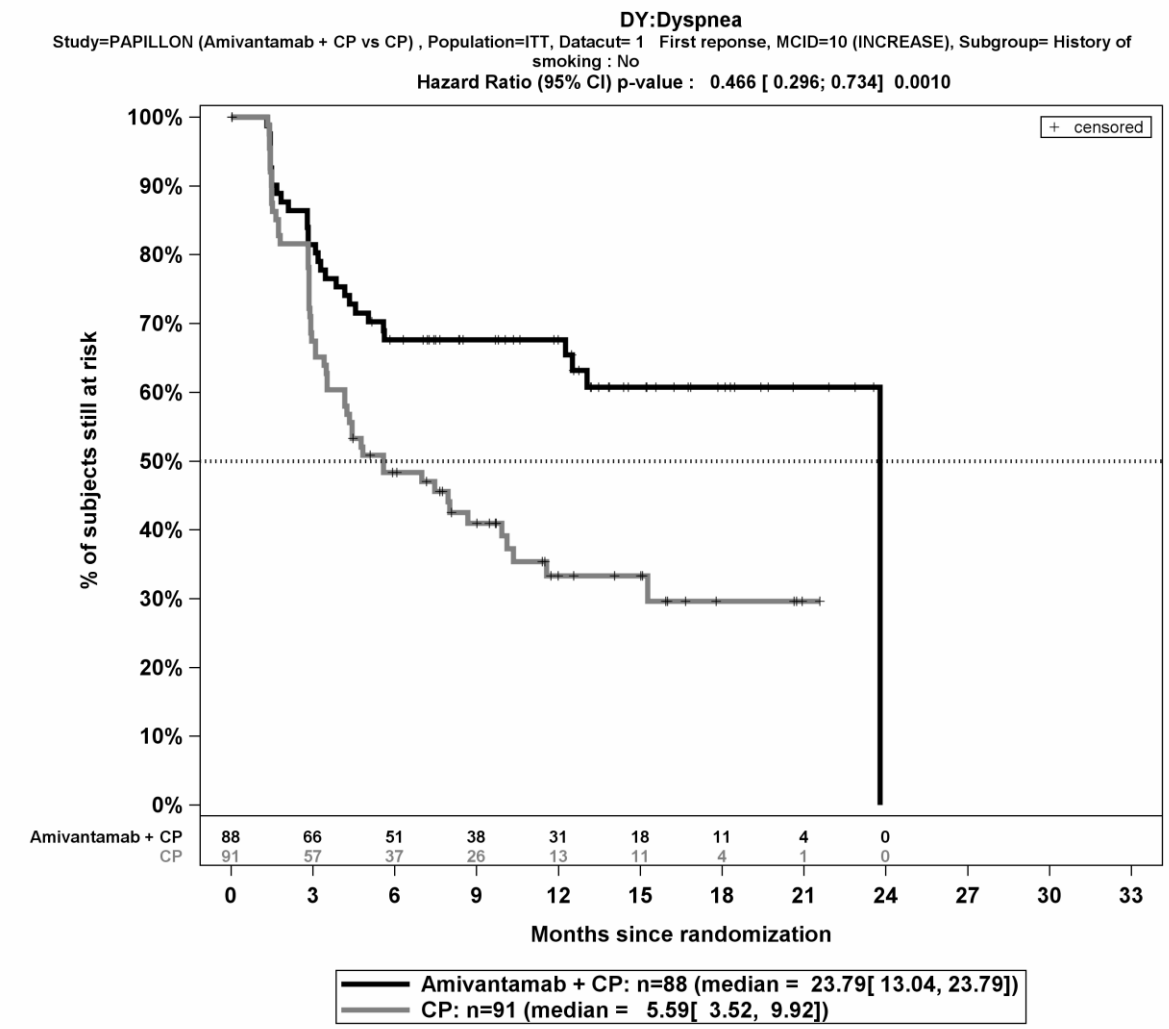


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher*, Kategorie *Nein* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

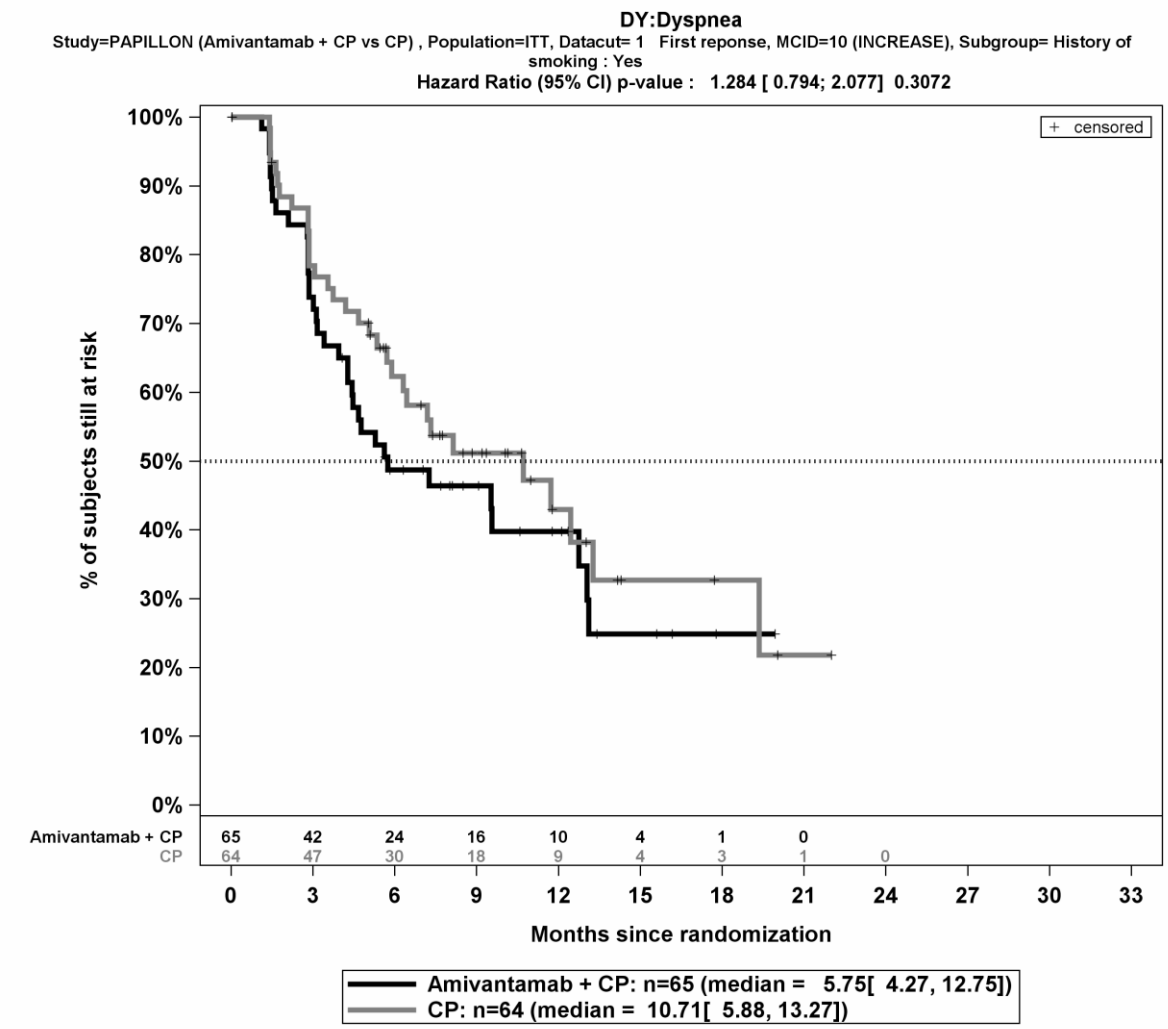


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher,* Kategorie *Ja* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

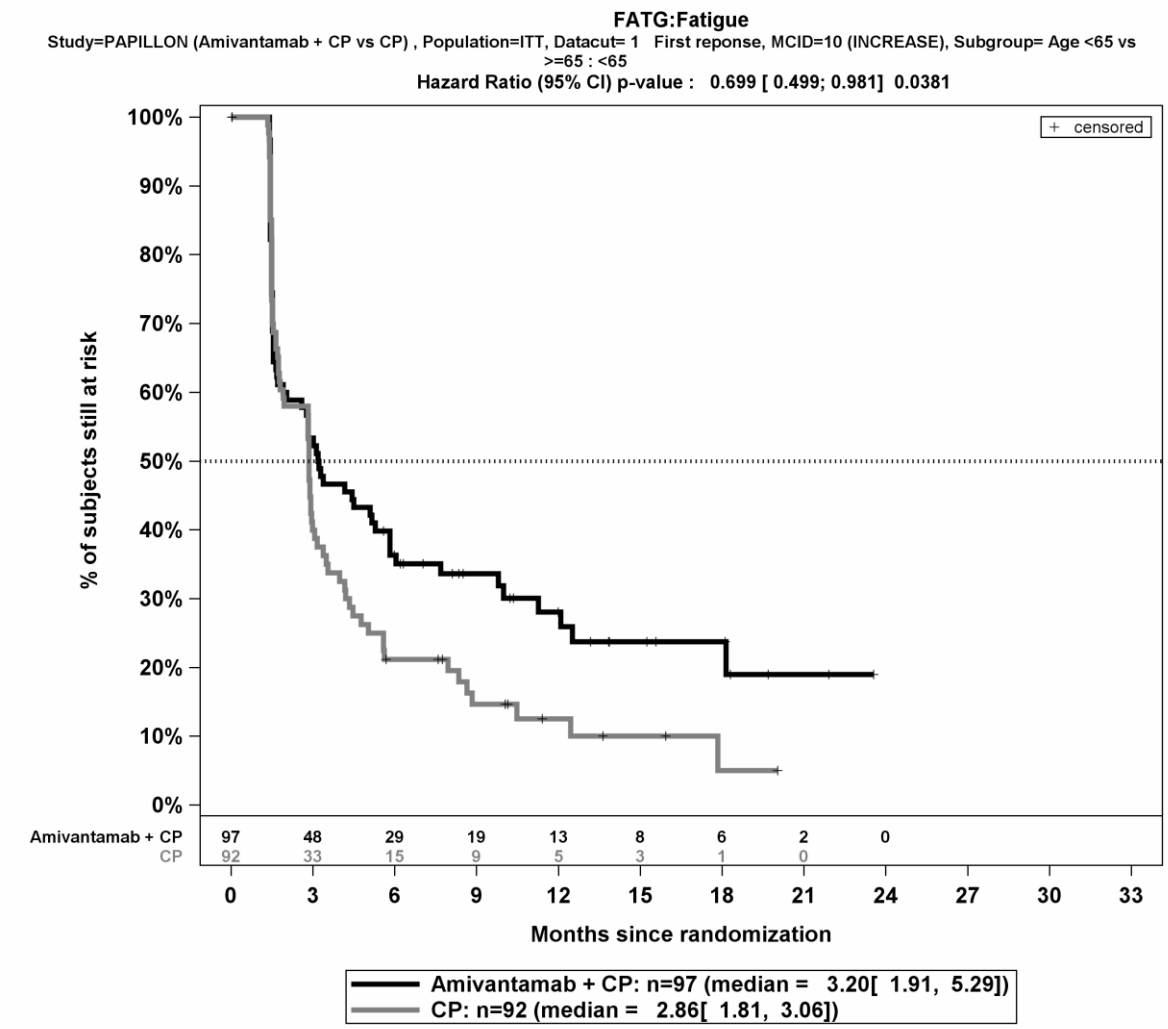


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie < *65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

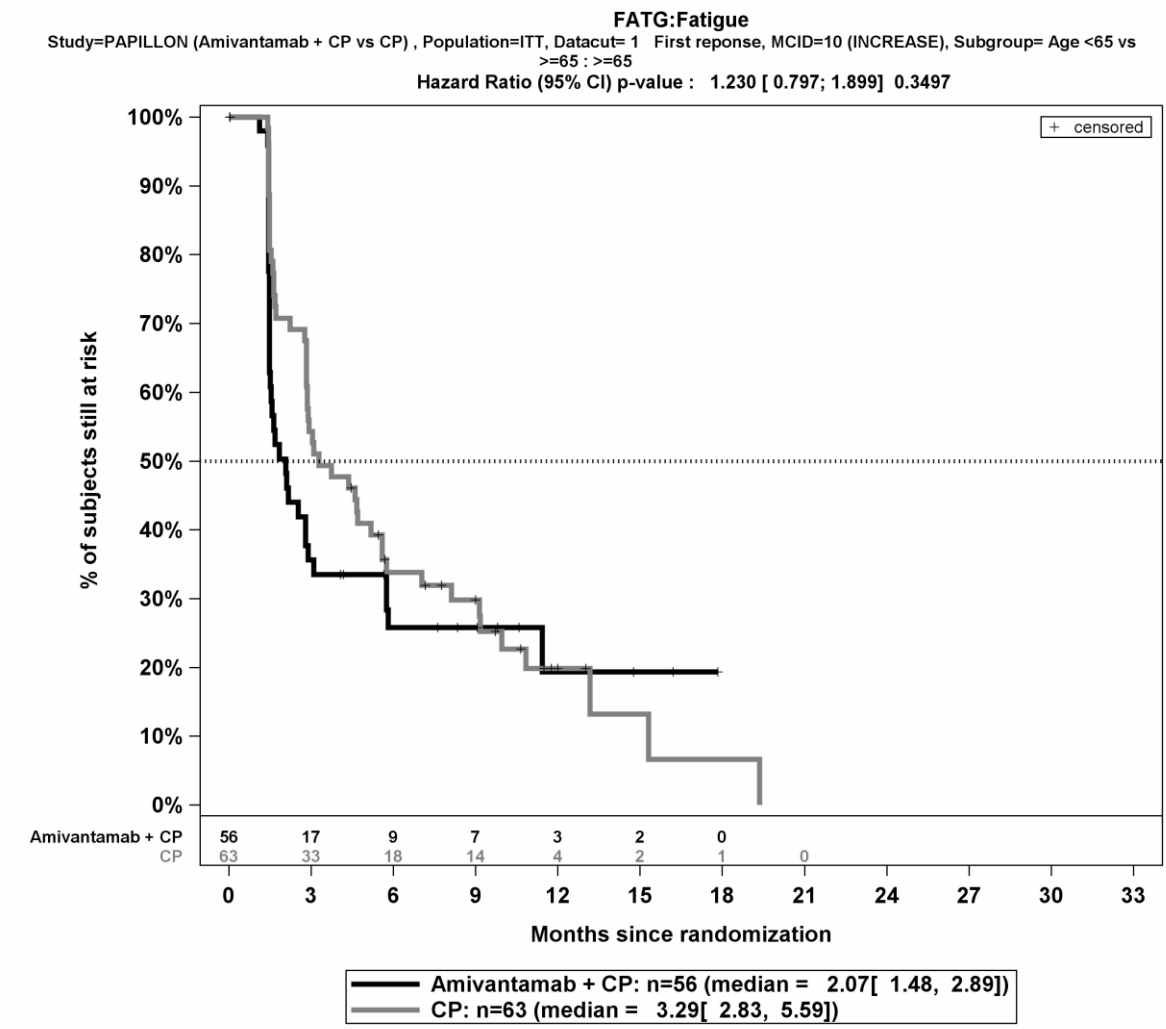


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie ≥ *65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

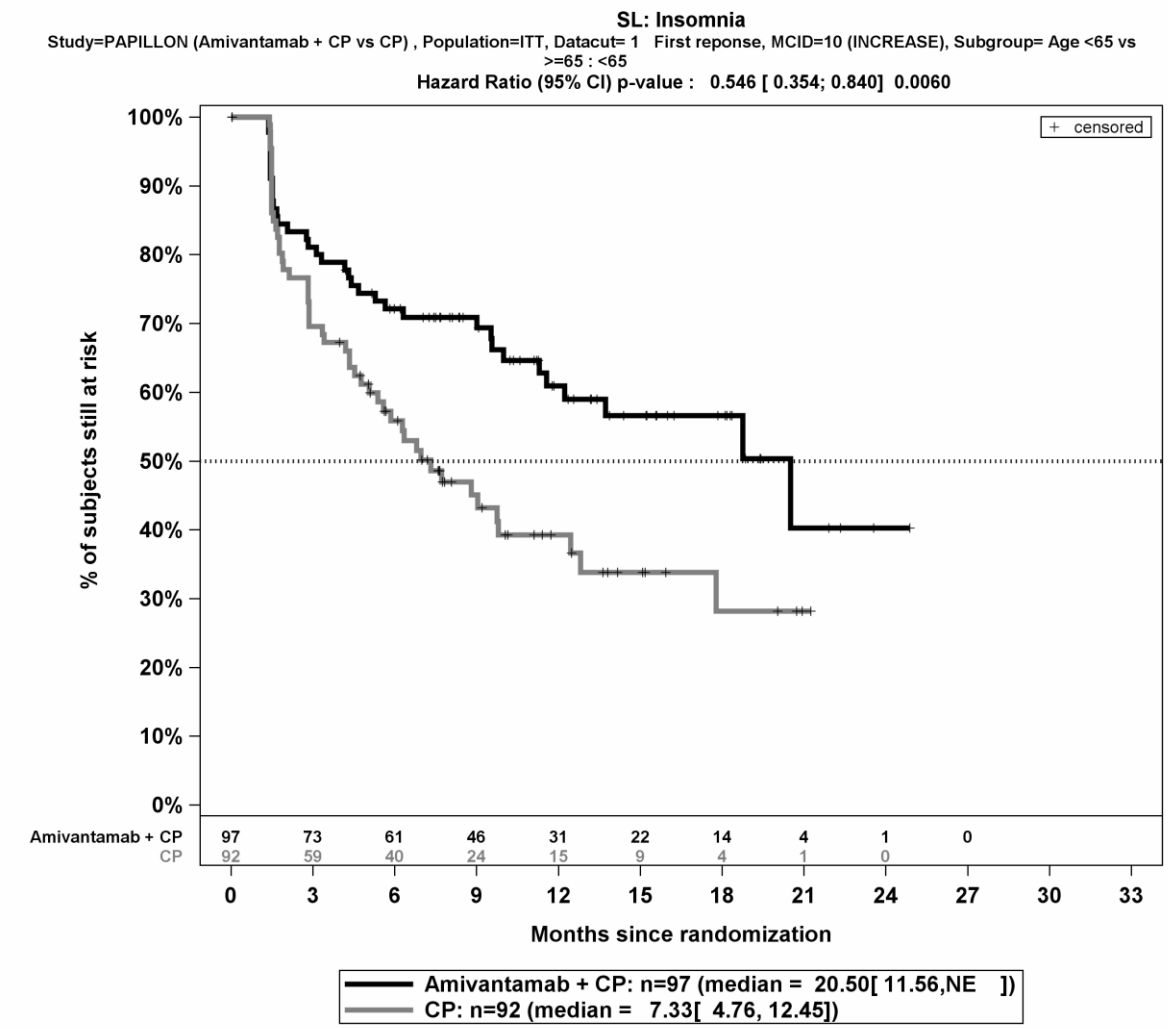


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie *< 65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

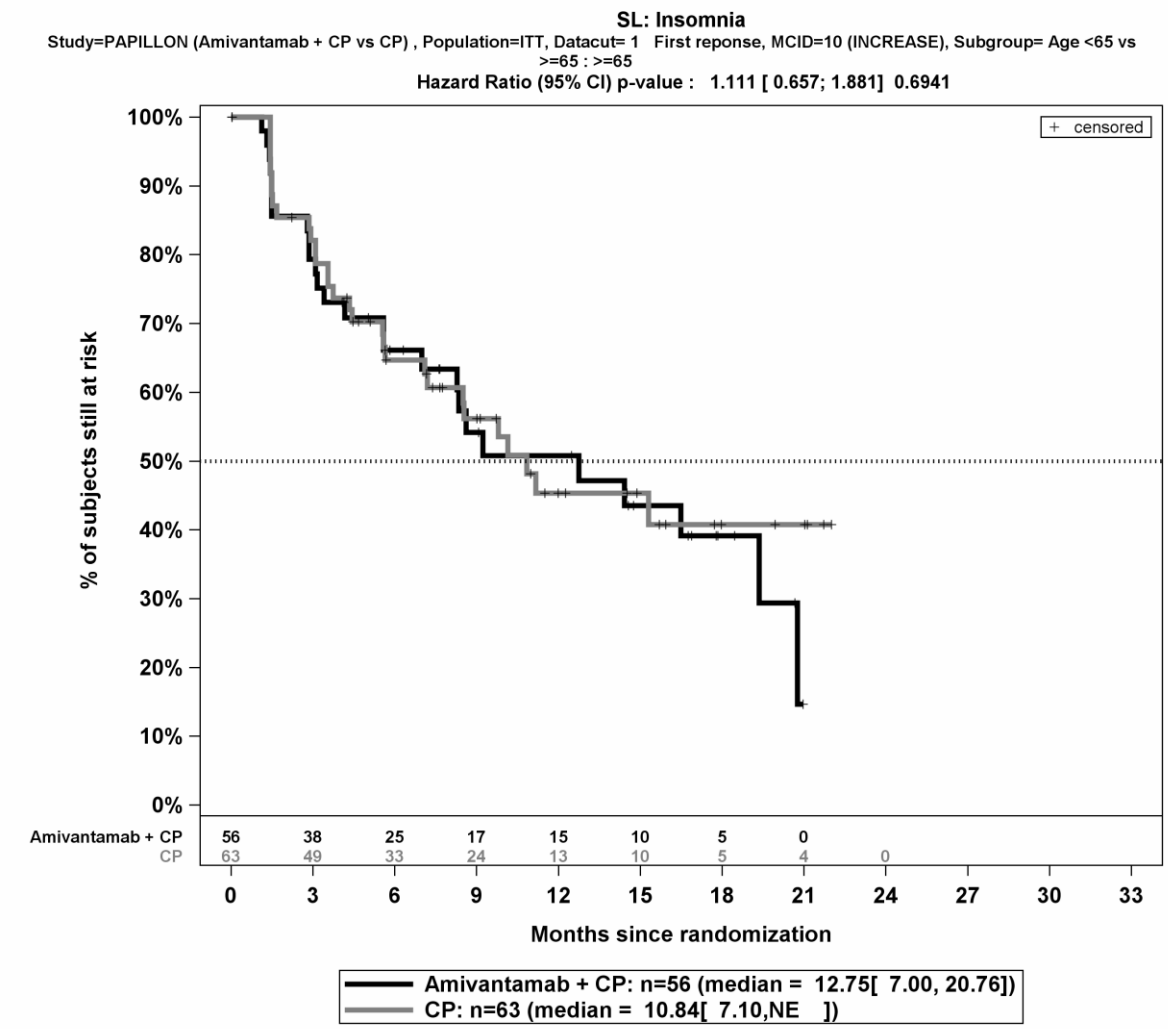


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie ≥ *65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

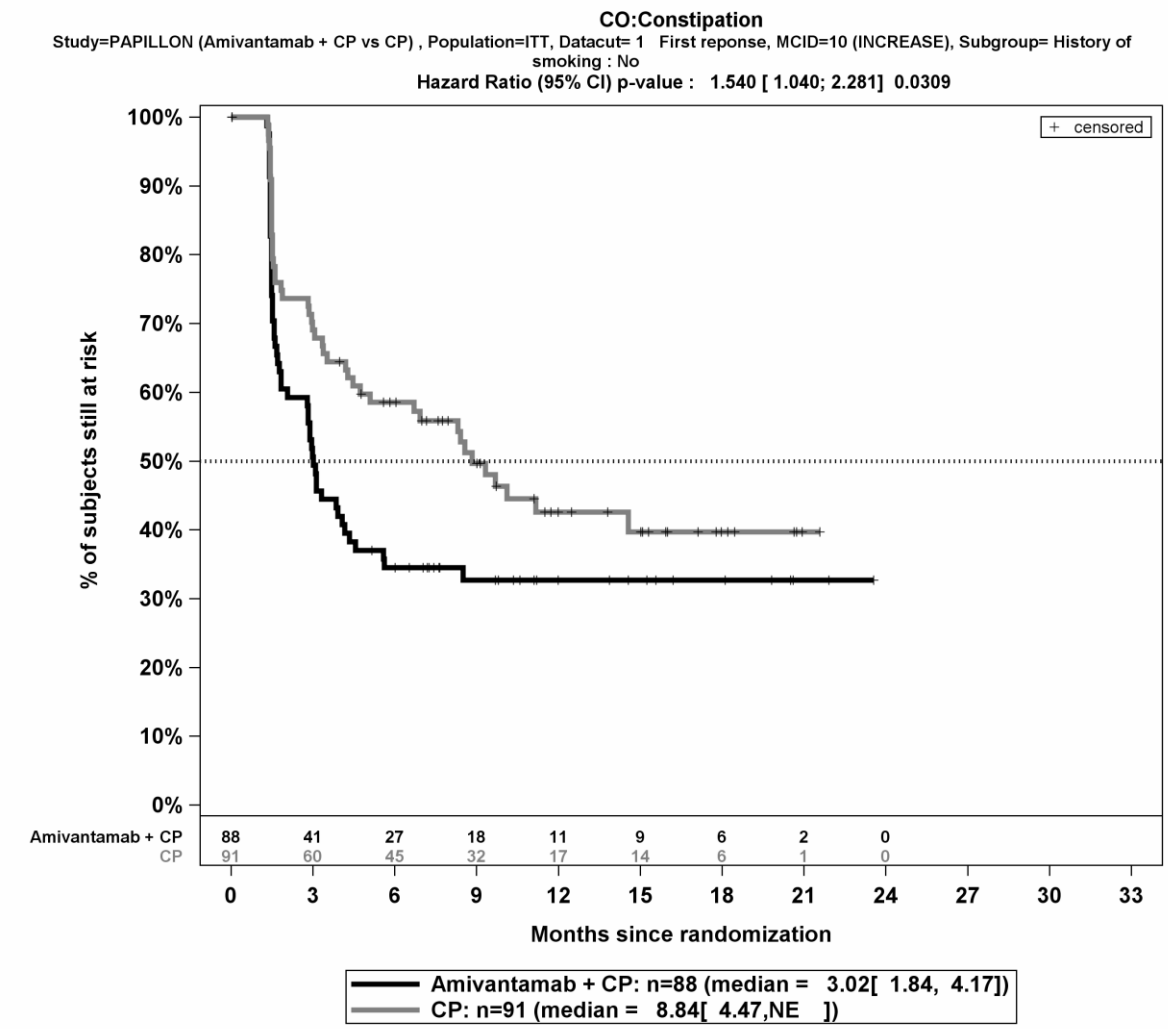


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher*, Kategorie *Nein* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

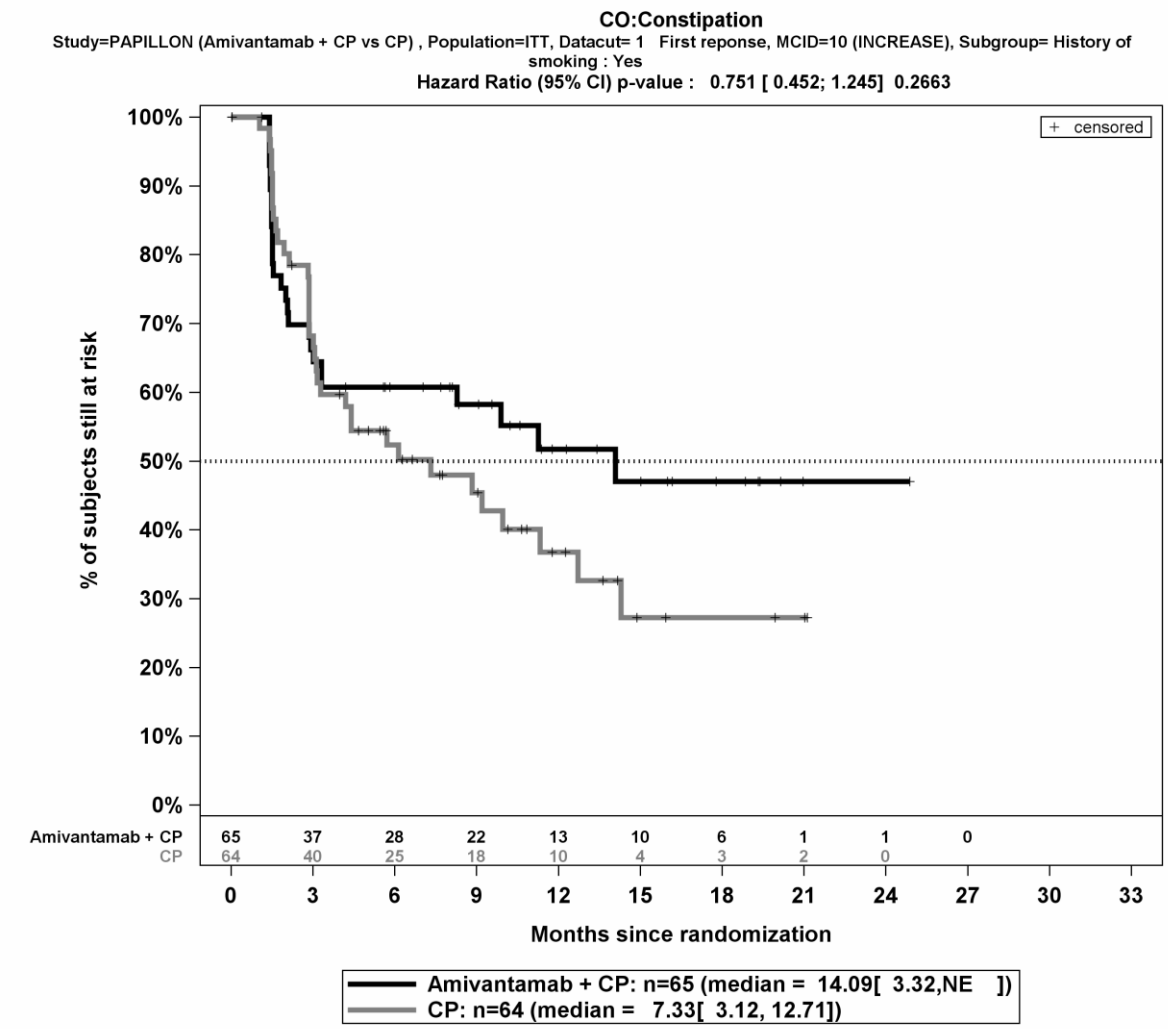


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher,* Kategorie *Ja* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *PROMIS-PF-8c* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
PROMIS-PF-8c Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 6,9								
Gesamt-population	73/153 (47,7%)	11,27 [7,00; 18,10]	73/155 (47,1%)	10,84 [8,84; 14,98]	1,03 [0,65; 1,62] p=0,9050	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9048	0,70% [-10,40%; 11,70%] p=0,9048	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7198
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0214								
<65	44/97 (45,4%)	12,29 [8,61; NA]	47/92 (51,1%)	9,36 [6,96; 14,98]	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4322	0,89 [0,66; 1,19] p=0,4313	-5,70% [-20,00%; 8,50%] p=0,4303	0,78 [0,52; 1,18] p=0,2342
≥65	29/56 (51,8%)	6,93 [2,07; 20,76]	26/63 (41,3%)	14,78 [10,12; NA]	1,53 [0,74; 3,16] p=0,2528	1,25 [0,85; 1,85] p=0,2517	10,50% [-7,30%; 28,40%] p=0,2485	1,74 [1,02; 2,96] p=0,0420

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen.

Abkürzungen: 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; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.

Quelle: (66)

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PROMIS-PF-8c Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 6,9* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0214. In der Kategorie<*65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,78 [0,52; 1,18]; p=0,2342). In der Kategorie ≥*65* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,74 [1,02; 2,96]; p=0,0420). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

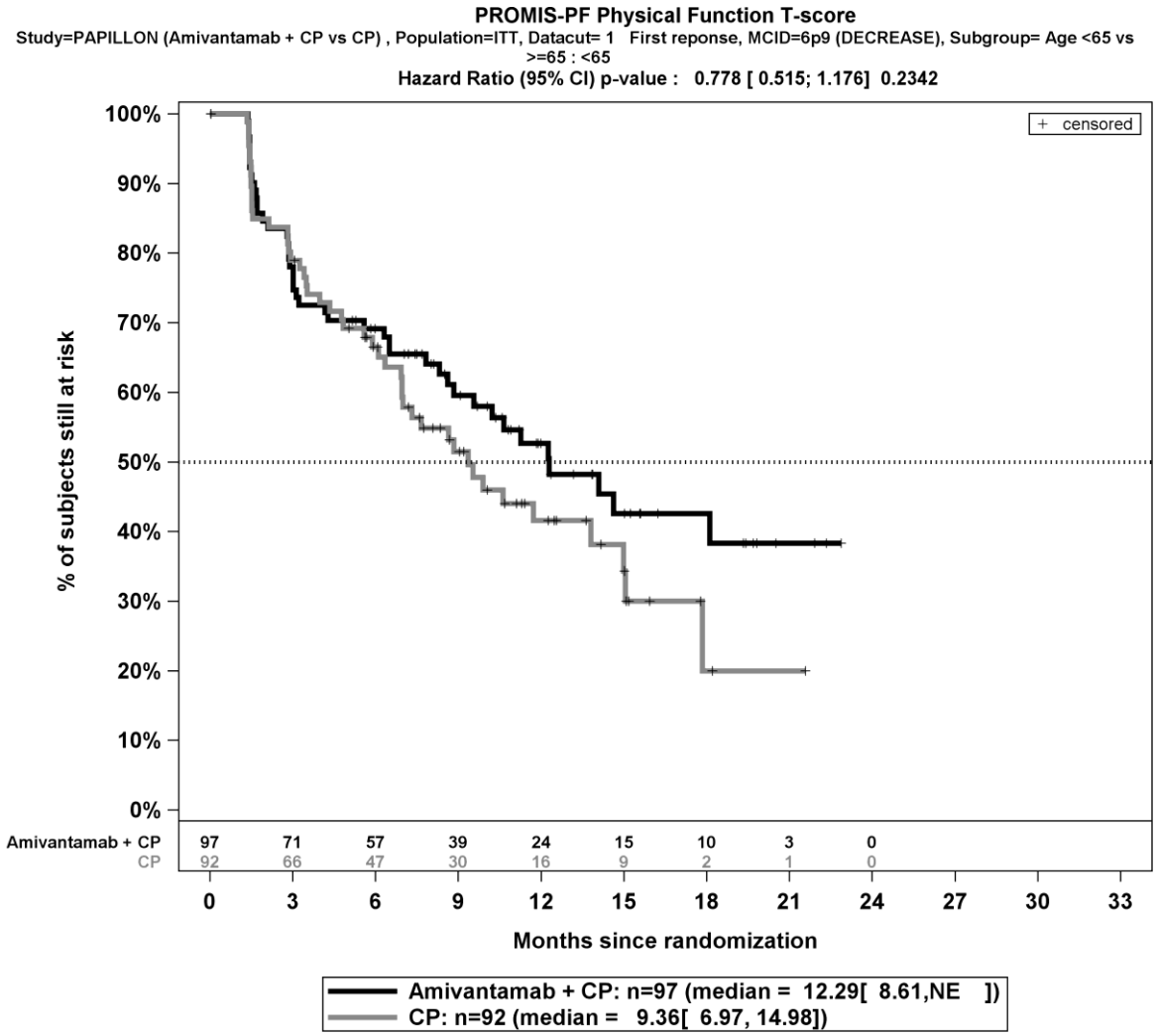


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PROMIS-PF-8c Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 6,9*, *Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie <*65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

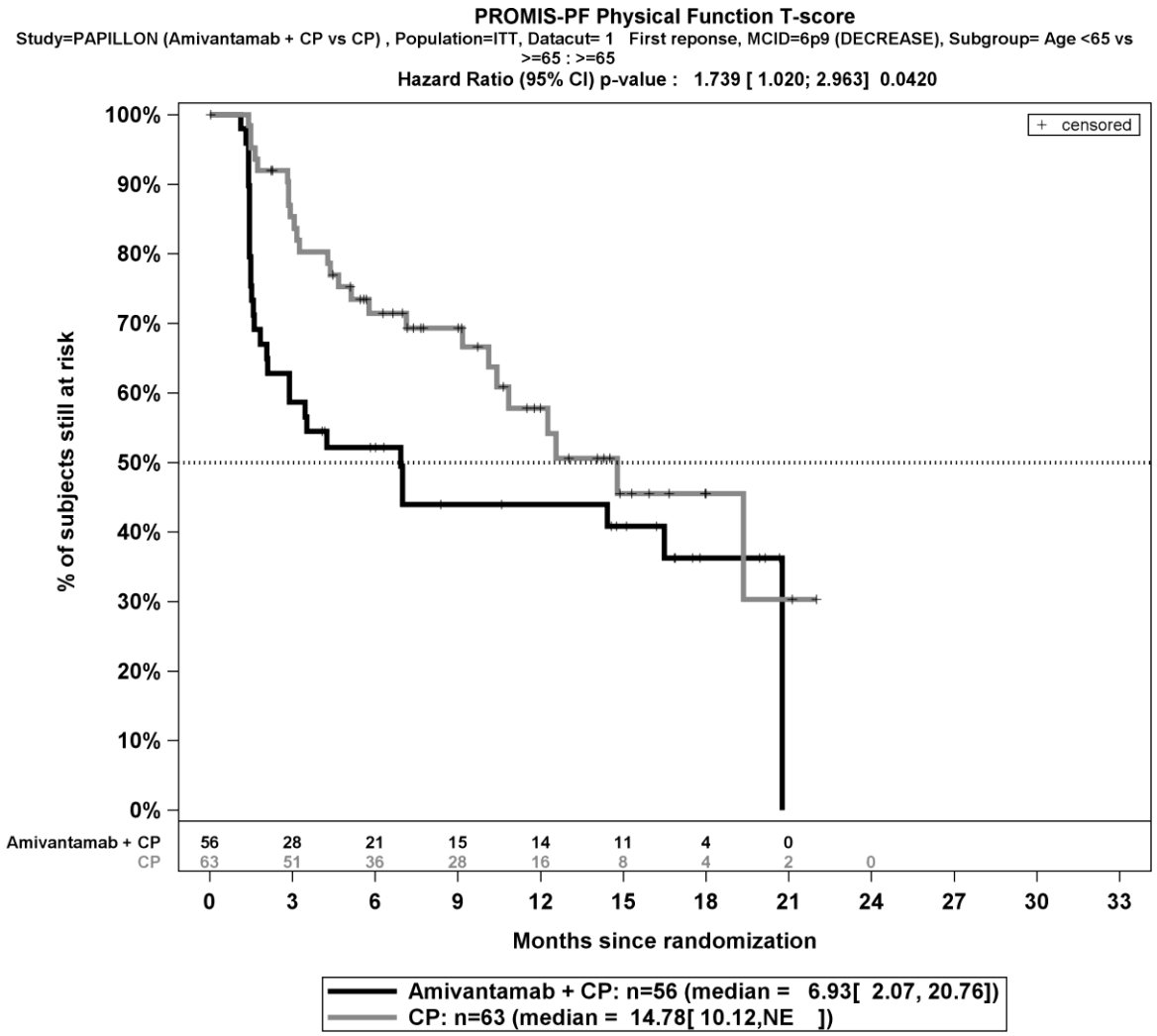


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PROMIS-PF-8c Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 6,9, Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie *≥65* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.3.3 Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-90: 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, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Gesamt-population	81/153 (52,9%)	5,65 [4,27; 12,22]	106/155 (68,4%)	4,96 [3,52; 6,41]	0,51 [0,32; 0,82] p=0,0050	0,77 [0,64; 0,93] p=0,0054	-15,60% [-26,30%; -4,90%] p=0,0042	0,74 [0,56; 1,00] p=0,0471
Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,0113								
Asiatisch	57/97 (58,8%)	5,58 [4,17; 8,38]	58/89 (65,2%)	6,60 [4,43; 9,40]	0,76 [0,42; 1,38] p=0,3703	0,90 [0,72; 1,13] p=0,3685	-6,40% [-20,30%; 7,50%] p=0,3673	1,02 [0,70; 1,47] p=0,9278
Nicht asiatisch	24/53 (45,3%)	7,88 [3,02; NA]	46/62 (74,2%)	3,09 [1,64; 5,58]	0,29 [0,13; 0,63] p=0,0016	0,61 [0,44; 0,85] p=0,0034	-28,90% [-46,20%; -11,60%] p=0,0010	0,47 [0,29; 0,79] p=0,0037

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0113. In der Kategorie *Asiatisch* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,02 [0,70; 1,47]; p=0,9278). In der Kategorie *Nicht asiatisch* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,47 [0,29; 0,79]; p=0,0037). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

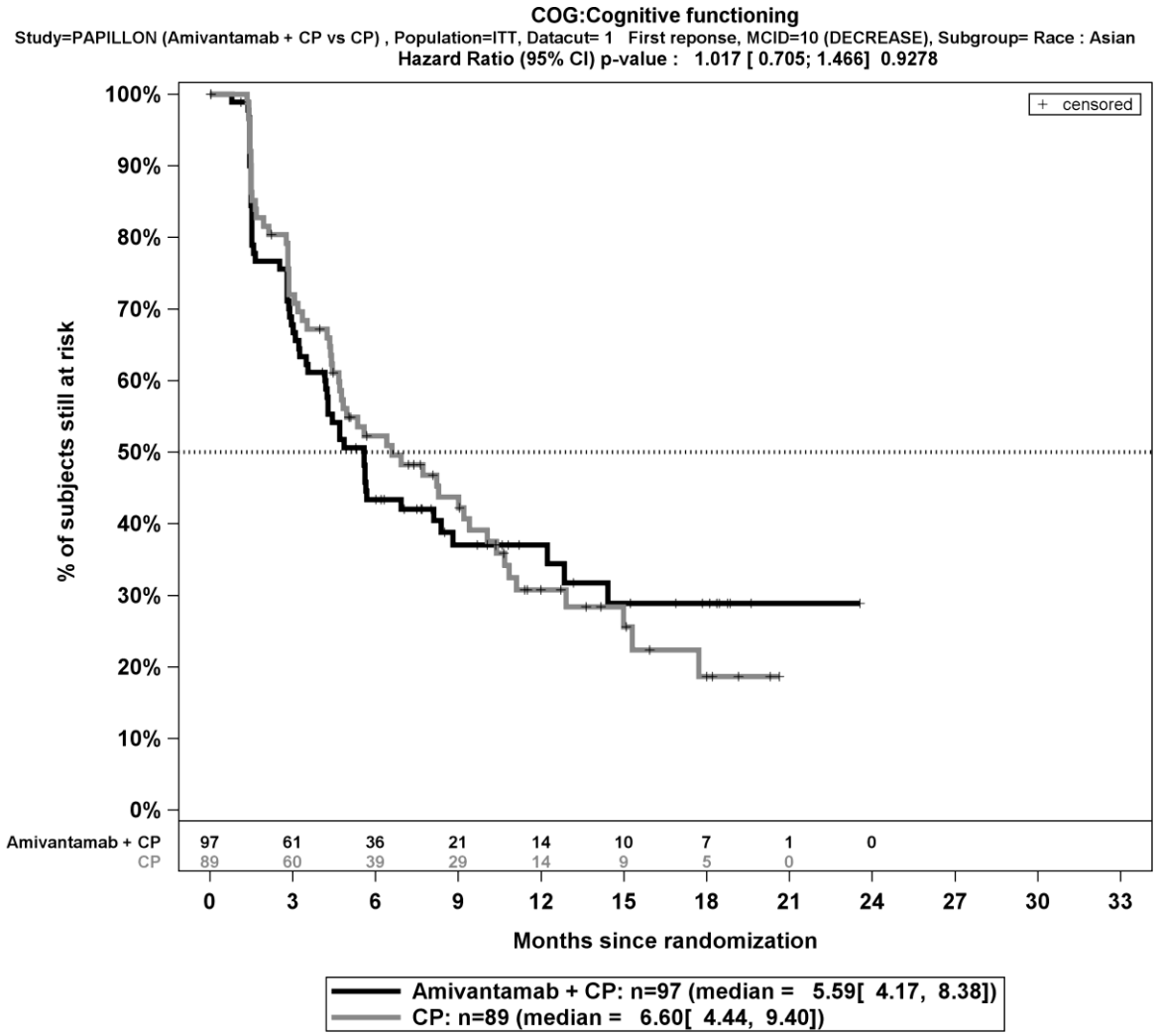


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10, Subgruppe Abstammung,* Kategorie *Asiatisch* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

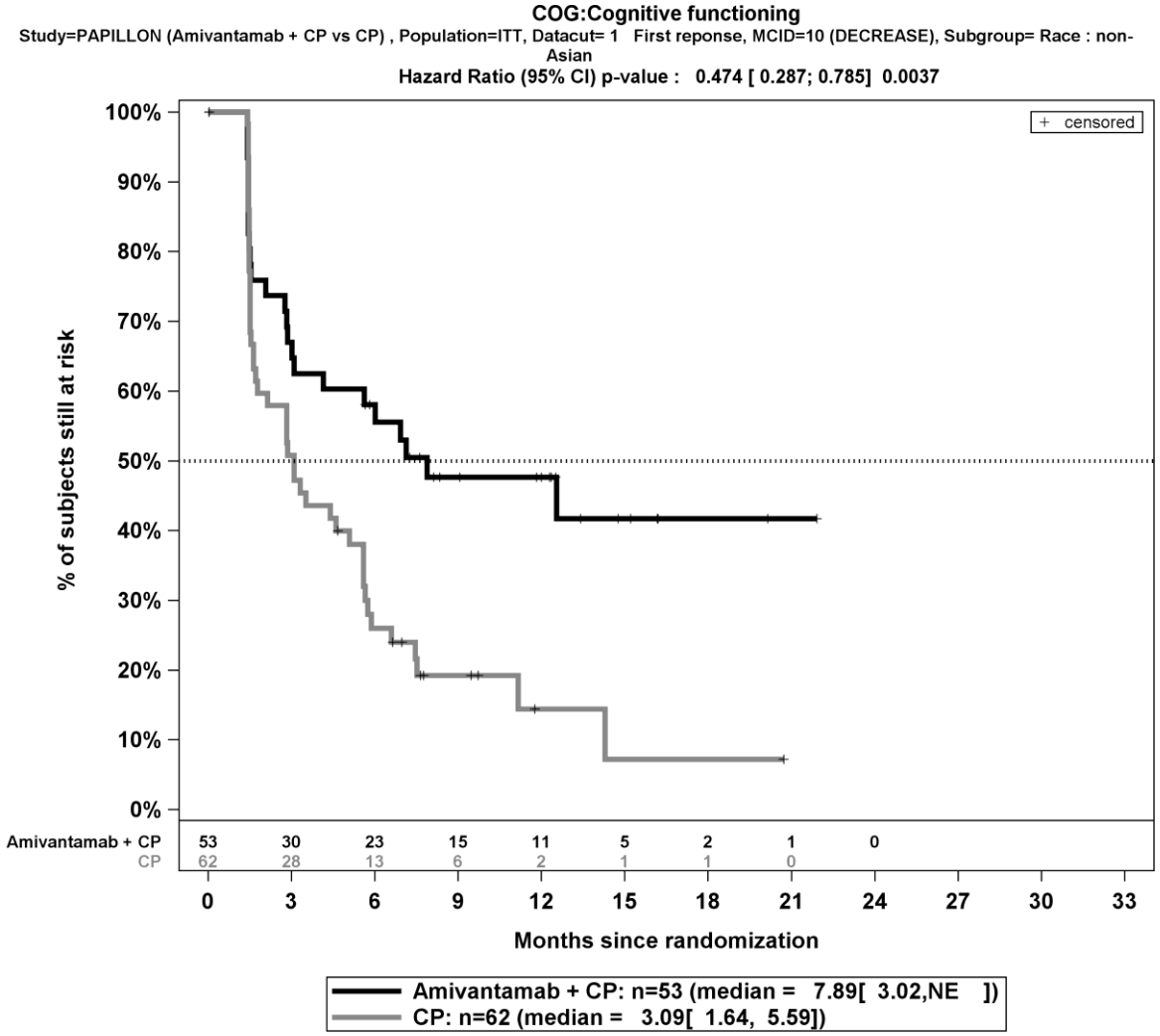


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion - Erstmalige Verschlechterung ≥Schwellenwert 10, Subgruppe Abstammung,* Kategorie *Nicht asiatisch* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.3.4 Subgruppenanalysen – Verträglichkeit

Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen								
Gesamtpopulation	14/151 (9,3%)	NA [NA; NA]	14/155 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,48; 2,25] p=0,9269	1,03 [0,51; 2,09] p=0,9265	0,3% [-6,2%; 6,80%] p=0,9267	0,79 [0,37; 1,68] p=0,541
Subgruppe: Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,0257								
Männlich	10/67 (14,9%)	NA [16,756; NA]	4/62 (6,5%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,75; 8,58] p= 0,1236	2,31 [0,77; 7] p= 0,1375	8,5% [-2,0%; 19,0%] p=0,1136	1,88 [0,58; 6,04] p=0,2920
Weiblich	4/84 (4,8%)	NA [NA; NA]	10/93 (10,8%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,13; 1,38] p=0,1414	0,44 [0,14; 1,36]; p =0,1545	-6,0% [-13,8%; 1,8%] p=0,1308	0,28 [0,09; 0,93] p=0,0372

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0257. In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,88 [0,58; 6,04]; p= 0,2920). In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,28 [0,09; 0,93]; p= 0,0372). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

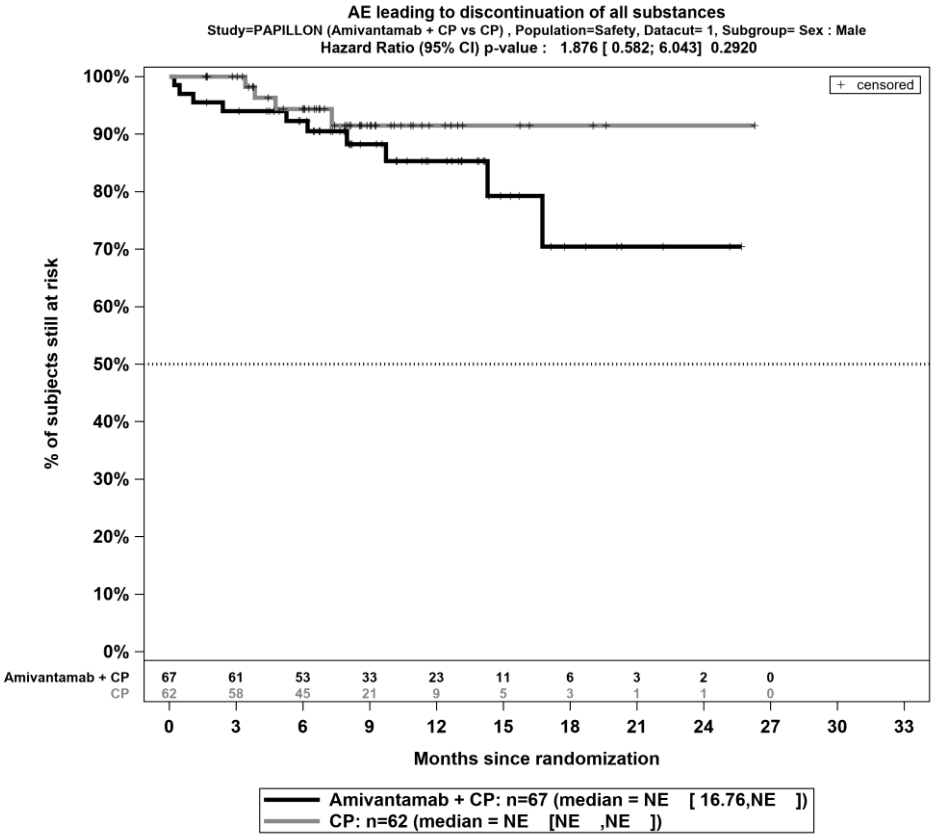


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe Geschlecht*, Kategorie *Männlich* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,
1. Datenschnitt

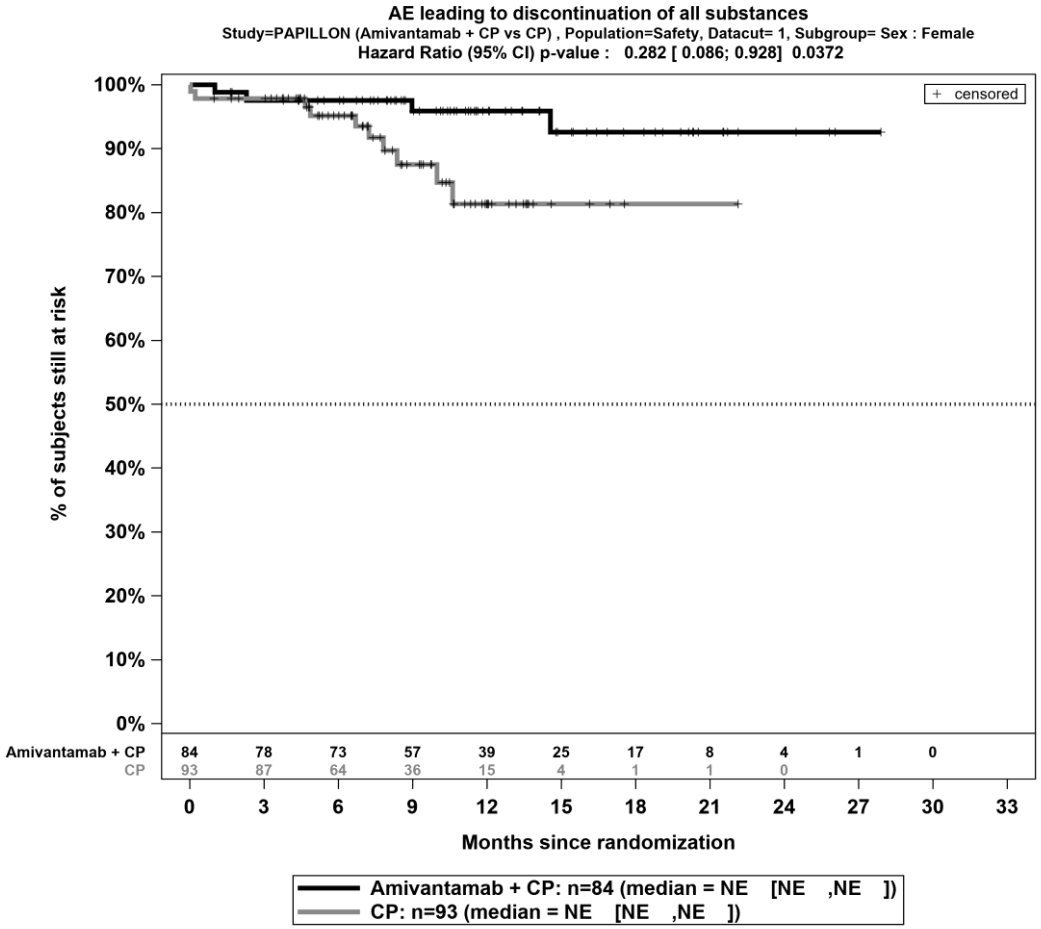


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe Geschlecht*, Kategorie *Weiblich* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse								
Gesamtpopulation	135/151 (89,4%)	0,43 [0,36; 0,46]	28/155 (18,1%)	NA [NA; NA]	39,30 [19,99; 77,26] p<0,0001	4,94 [3,52; 6,95] p<0,0001	71,30% [63,50%; 79,10%] p<0,0001	12,78 [8,34; 19,59] p<0,0001
Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p≤0,0001								
Asiatisch	85/96 (88,5%)	0,39 [0,33; 0,46]	11/89 (12,4%)	NA [NA; NA]	54,79 [22,49; 133,49] p<0,0001	7,16 [4,10; 12,52] p<0,0001	76,20% [66,80%; 85,50%] p<0,0001	19,43 [10,18; 37,09] p<0,0001
Nicht asiatisch	47/52 (90,4%)	0,46 [0,36; 0,49]	14/62 (22,6%)	NA [NA; NA]	32,23 [10,76; 96,58] p<0,0001	4,00 [2,50; 6,40] p<0,0001	67,80% [54,70%; 80,90%] p<0,0001	9,44 [5,04; 17,68] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von <0,0001. In der Kategorie *Asiatisch* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (19,43 [10,18; 37,09]; p<0,0001). In der Kategorie *Nicht asiatisch* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (9,44 [5,04; 17,68]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

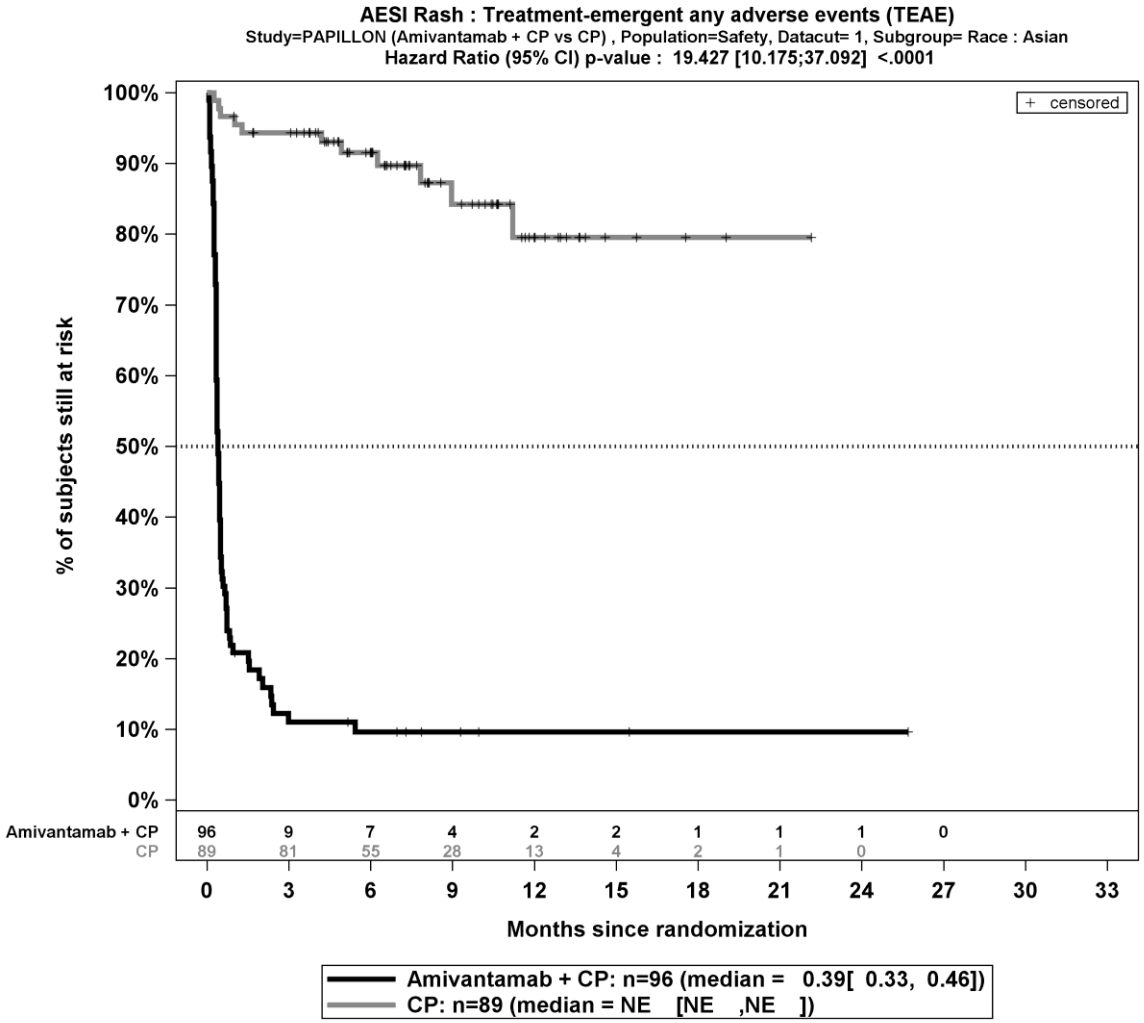


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe Abstammung*, Kategorie *Asiatisch* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

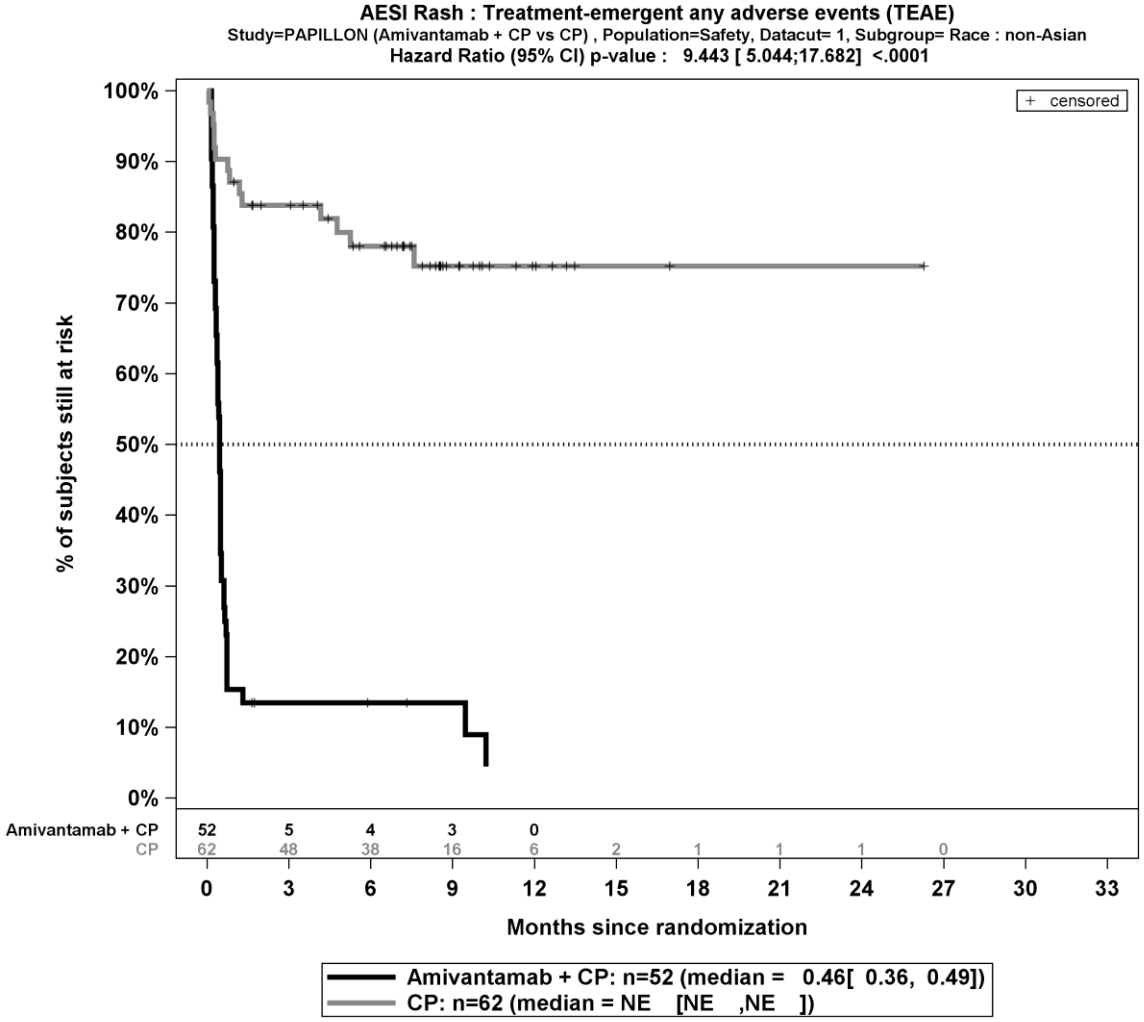


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe Abstammung*, Kategorie *Nicht asiatisch* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse auf SOC Ebene* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	137/151 (90,7%)	0,43 [0,36; 0,49]	53/155 (34,2%)	NA [8,97; NA]	17,55 [9,30; 33,10] p<0,0001	2,65 [2,12; 3,33] p<0,0001	56,50% [47,60%; 65,30%] p<0,0001	6,13 [4,38; 8,58] p<0,0001
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0103								
<75	126/139 (90,6%)	0,43 [0,36; 0,46]	43/140 (30,7%)	NA [NA; NA]	21,86 [11,14; 42,92] p<0,0001	2,95 [2,29; 3,81] p<0,0001	59,90% [50,90%; 69,00%] p<0,0001	7,16 [4,97; 10,33] p<0,0001
≥75	11/12 (91,7%)	0,49 [0,30; 3,25]	10/15 (66,7%)	2,30 [0,72; NA]	5,50 [0,55; 55,49] p=0,1276	1,38 [0,93; 2,04] p=0,1154	25,00% [-3,50%; 53,50%] p=0,0858	2,26 [0,92; 5,57] p=0,0752
Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,0053								
Asiatisch	86/96 (89,6%)	0,38 [0,33; 0,46]	27/89 (30,3%)	NA [8,97; NA]	19,75 [8,91; 43,76] p<0,0001	2,95 [2,14; 4,08] p<0,0001	59,20% [47,90%; 70,60%] p<0,0001	7,33 [4,66; 11,52] p<0,0001
Nicht asiatisch	48/52 (92,3%)	0,48 [0,36; 0,53]	23/62 (37,1%)	NA [7,49; NA]	20,35 [6,49; 63,80] p<0,0001	2,49 [1,78; 3,47] p<0,0001	55,20% [41,20%; 69,20%] p<0,0001	5,41 [3,20; 9,13] p<0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	128/151 (84,8%)	0,23 [0,16; 0,26]	112/155 (72,3%)	0,39 [0,23; 0,92]	2,13 [1,21; 3,74] p=0,0081	1,17 [1,04; 1,32] p=0,0087	12,50% [3,40%; 21,60%] p=0,0072	1,35 [1,05; 1,75] p=0,0208

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0266								
Nein	74/88 (84,1%)	0,26 [0,16; 0,46]	56/91 (61,5%)	0,89 [0,30; 4,50]	3,30 [1,62; 6,72] p=0,0007	1,37 [1,13; 1,65] p=0,0010	22,60% [10,00%; 35,10%] p=0,0004	1,72 [1,22; 2,44] p=0,0022
Ja	54/63 (85,7%)	0,16 [0,13; 0,26]	56/64 (87,5%)	0,16 [0,13; 0,33]	0,86 [0,31; 2,38] p=0,7685	0,98 [0,85; 1,12] p=0,7678	-1,80% [-13,60%; 10,10%] p=0,7676	0,96 [0,66; 1,40] p=0,8497
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	120/151 (79,5%)	2,10 [1,84; 2,66]	65/155 (41,9%)	9,96 [7,39; 16,36]	5,21 [3,15; 8,62] p<0,0001	1,89 [1,54; 2,31] p<0,0001	37,40% [27,30%; 47,60%] p<0,0001	3,14 [2,30; 4,28] p<0,0001
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0321								
<65	82/96 (85,4%)	2,04 [1,51; 2,66]	34/92 (37,0%)	10,91 [7,39; 16,36]	9,99 [4,92; 20,27] p<0,0001	2,31 [1,75; 3,06] p<0,0001	48,50% [36,30%; 60,60%] p<0,0001	4,08 [2,71; 6,15] p<0,0001
≥65	38/55 (69,1%)	2,37 [1,84; 6,74]	31/63 (49,2%)	9,49 [4,67; 15,70]	2,31 [1,08; 4,91] p=0,0295	1,40 [1,03; 1,91] p=0,0302	19,90% [2,50%; 37,20%] p=0,0248	2,06 [1,27; 3,33] p=0,0034
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	70/151 (46,4%)	NA [5,75; NA]	15/155 (9,7%)	NA [15,38; NA]	8,47 [4,50; 15,97] p<0,0001	4,78 [2,88; 7,94] p<0,0001	36,70% [27,50%; 45,80%] p<0,0001	5,24 [3,00; 9,18] p<0,0001

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0280								
<75	65/139 (46,8%)	NA [5,16; NA]	10/140 (7,1%)	NA [15,38; NA]	11,42 [5,53; 23,56] p<0,0001	6,55 [3,51; 12,21] p<0,0001	39,60% [30,30%; 48,90%] p<0,0001	7,04 [3,61; 13,72] p<0,0001
≥75	5/12 (41,7%)	11,07 [0,03; NA]	5/15 (33,3%)	NA [6,34; NA]	1,43 [0,30; 6,88] p=0,6619	1,25 [0,47; 3,33] p=0,6554	8,30% [-28,40%; 45,00%] p=0,6563	1,66 [0,47; 5,84] p=0,4322

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0103. In der Kategorie *<75* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (7,16 [4,97; 10,33]; p<0,0001). In der Kategorie *≥75* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,26 [0,92; 5,57]; p=0,0752). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0053. In der Kategorie *Asiatisch* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (7,33 [4,66; 11,52]; p<0,0001). In der Kategorie *Nicht asiatisch* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (5,41 [3,20; 9,13]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Aktuell oder in Vergangenheit Raucher* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0266. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,72 [1,22; 2,44]; p=0,0022). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,96 [0,66; 1,40]; p=0,8497). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0321. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (4,08 [2,71; 6,15]; p<0,0001). In der Kategorie *≥65* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,06 [1,27; 3,33]; p=0,0034). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0280. In der Kategorie *<75* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (7,04 [3,61; 13,72]; p<0,0001). In der Kategorie *≥75* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,66 [0,47; 5,84]; p=0,4322). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

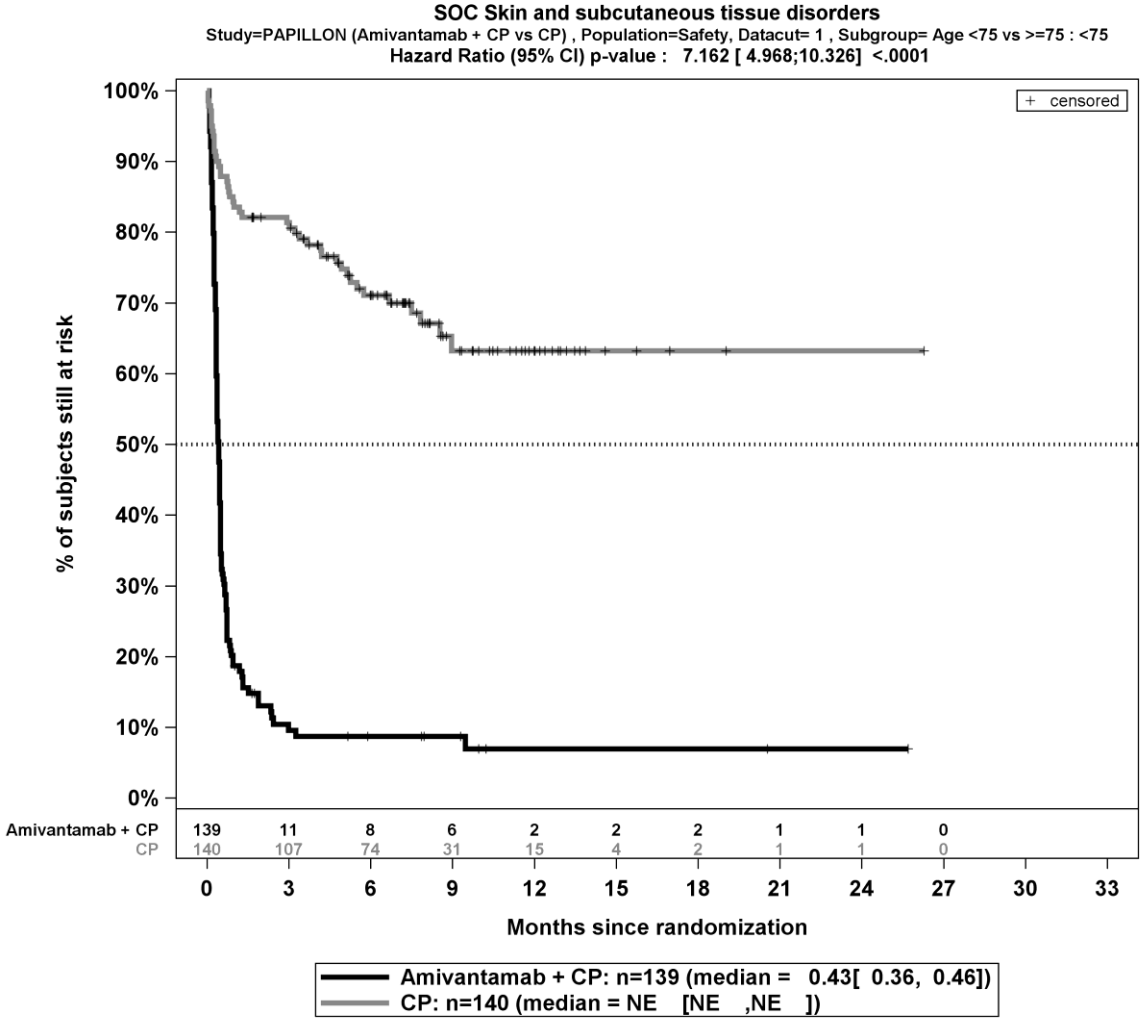


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)*, Kategorie < *75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

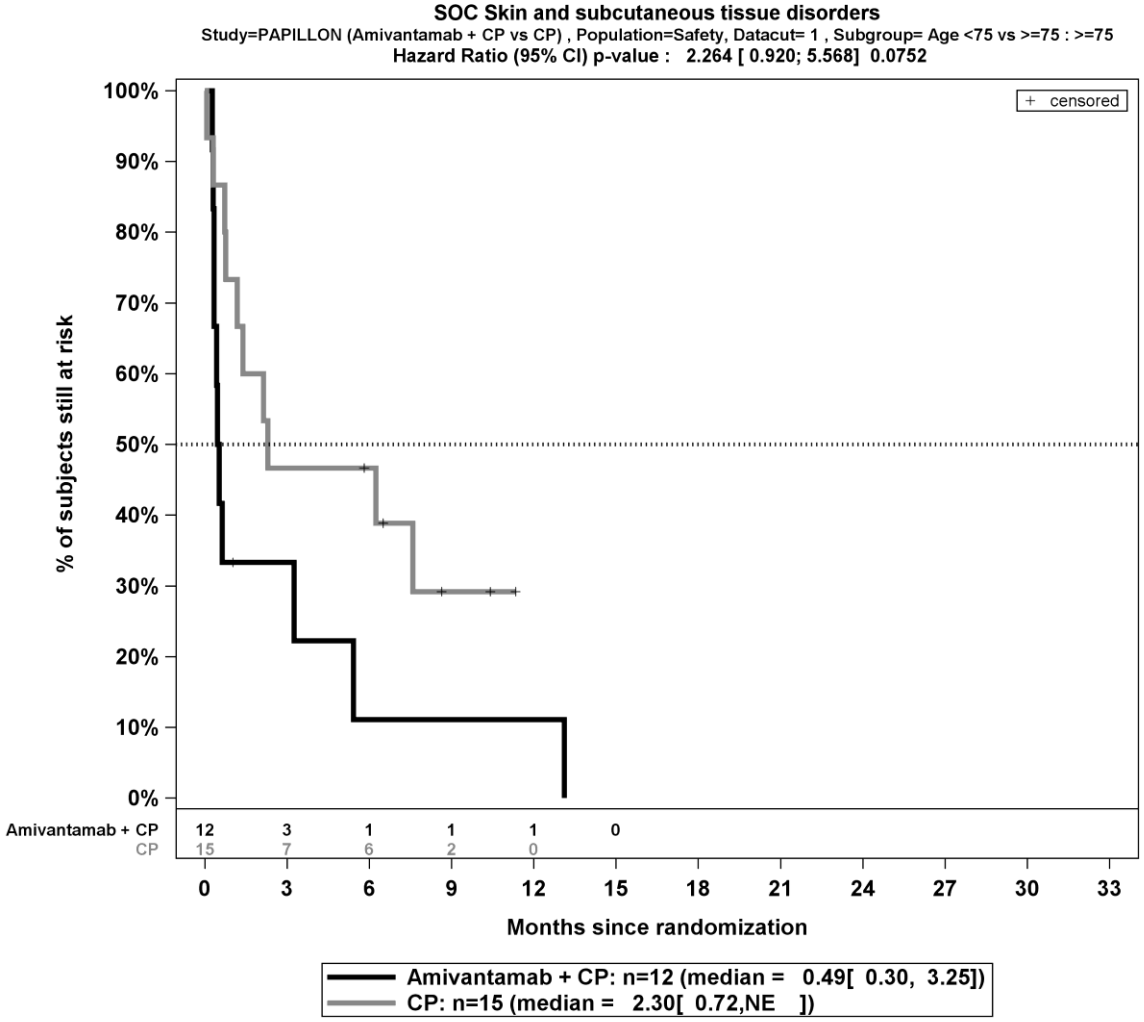


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)*, Kategorie ≥ *75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

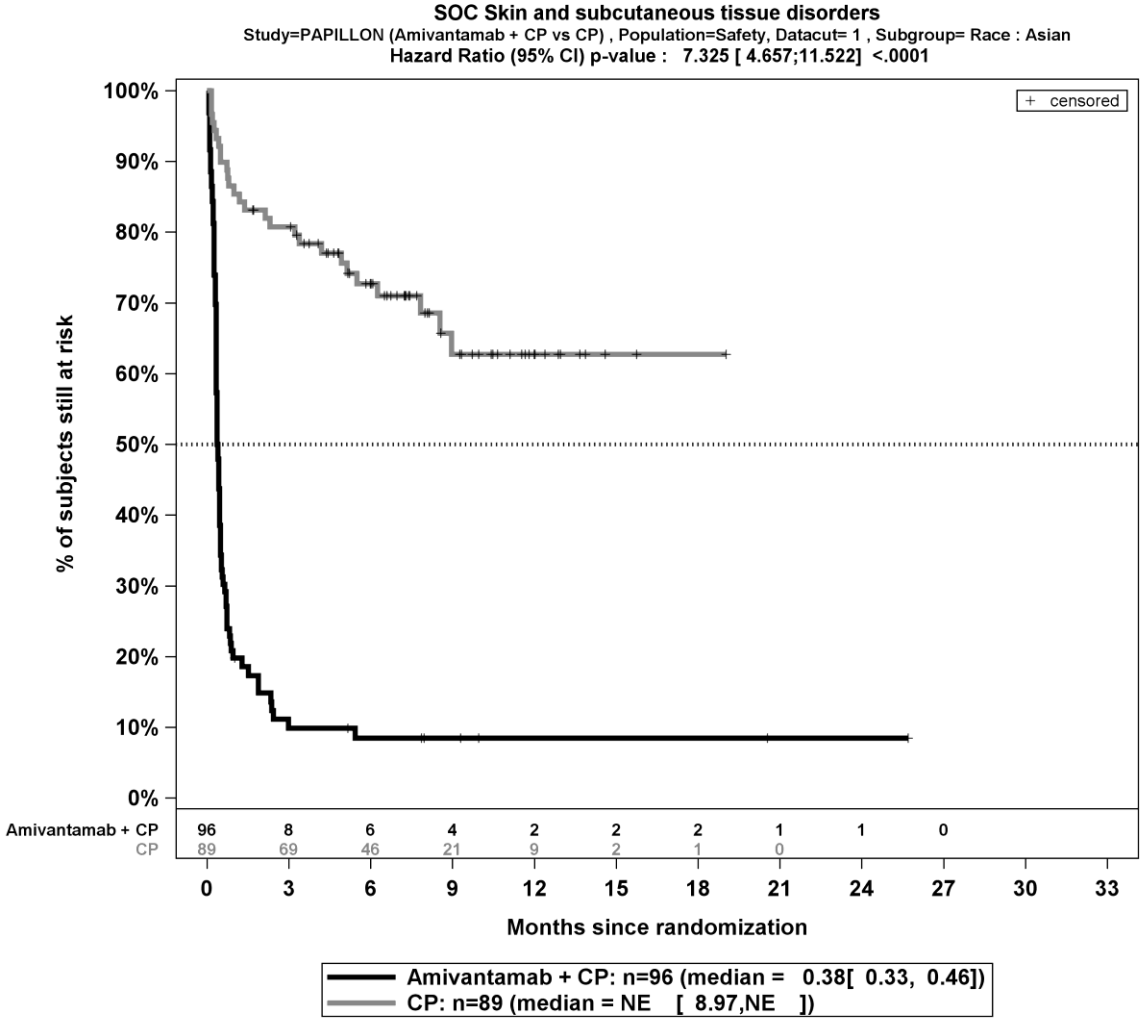


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Abstammung,* Kategorie *Asiatisch* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

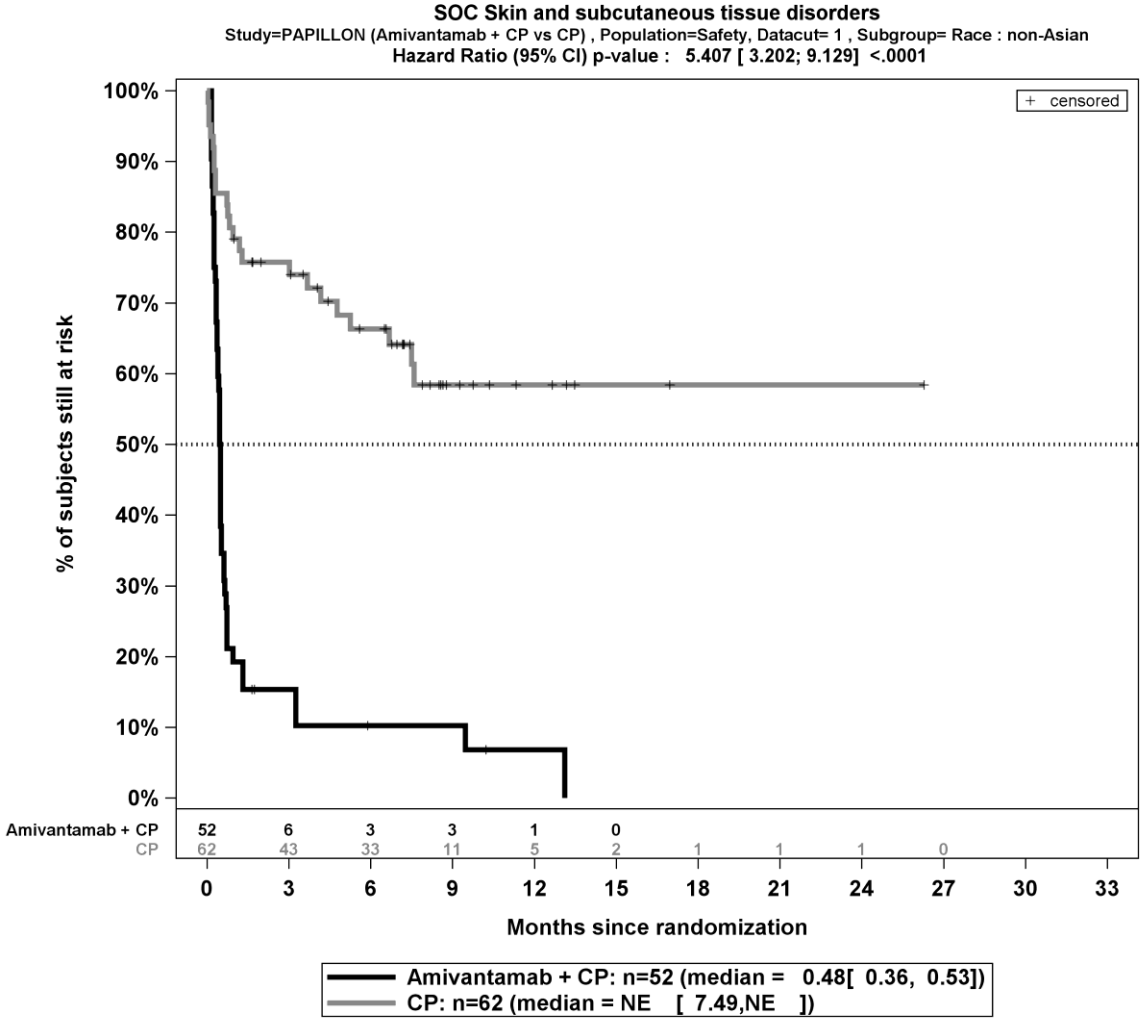


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Abstammung,* Kategorie *Nicht asiatisch* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

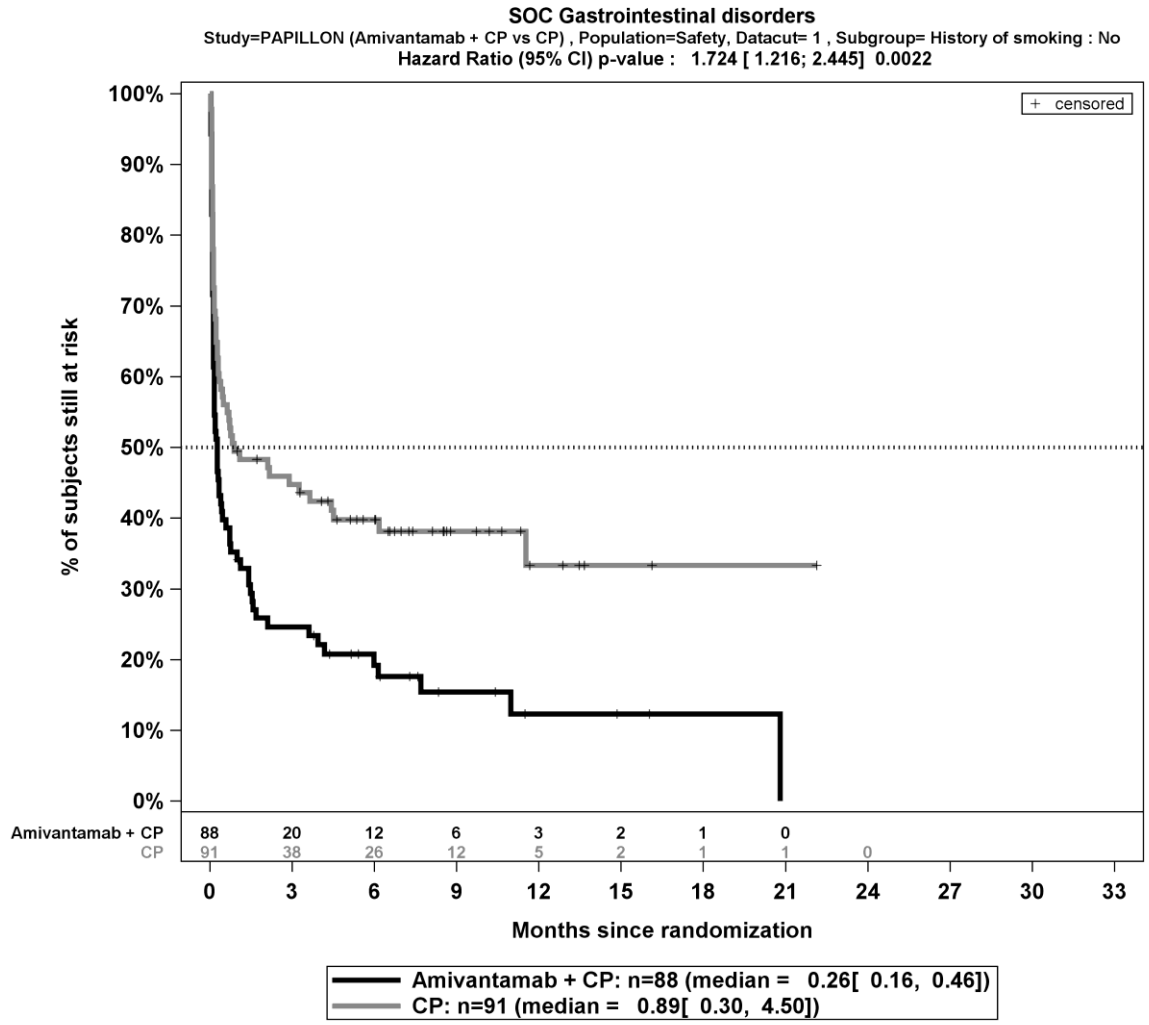


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher*, Kategorie *Nein* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

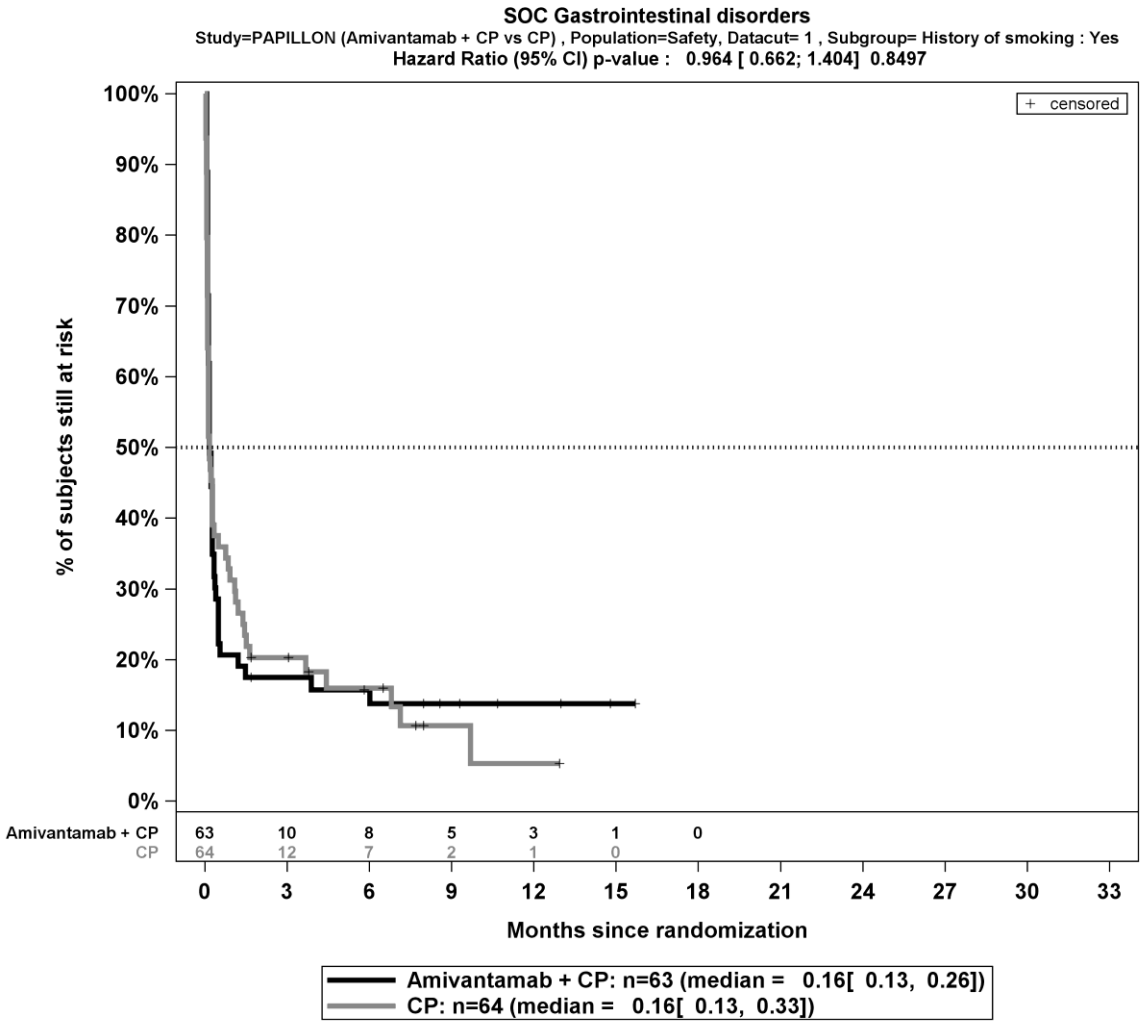


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher,* Kategorie *Ja* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

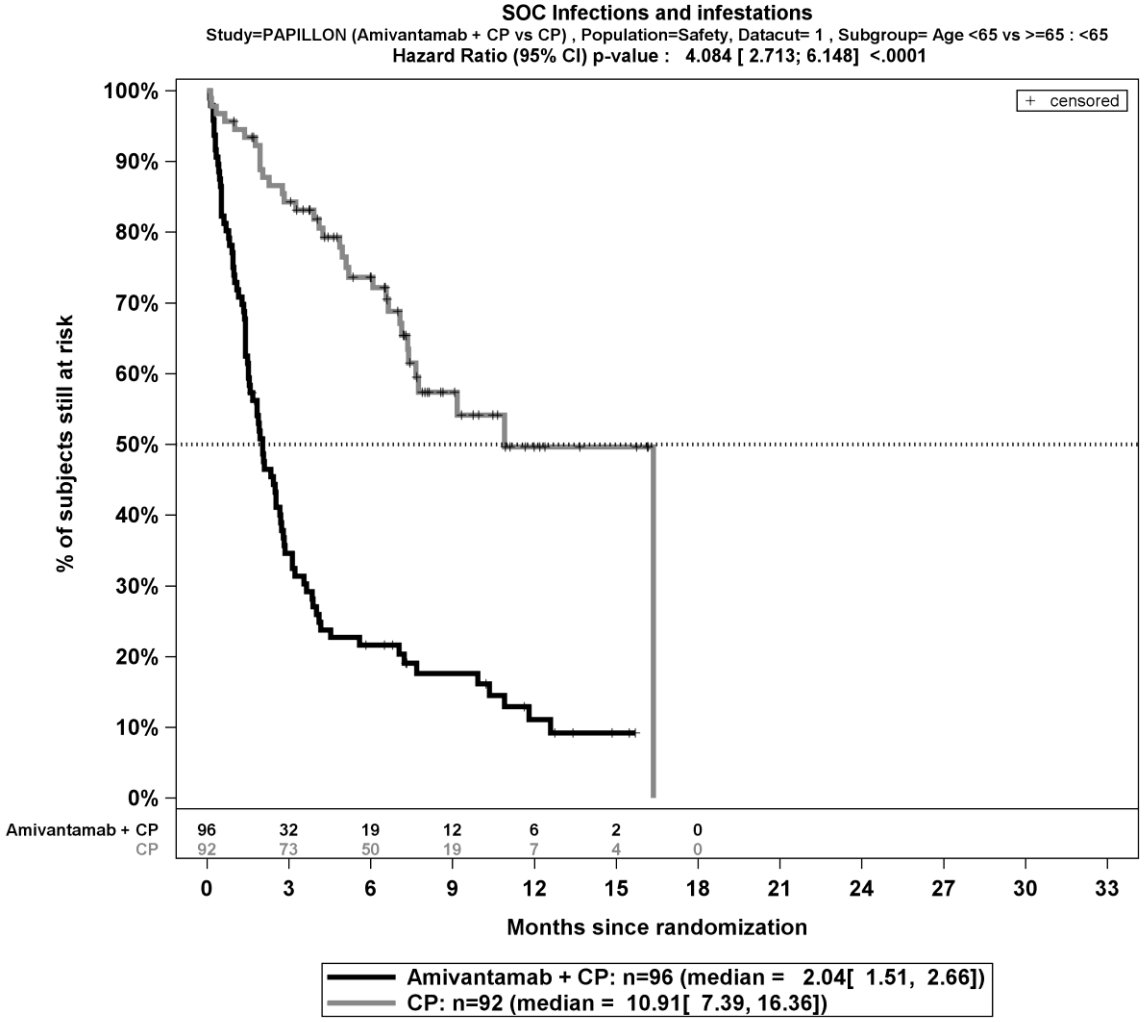


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie *<65* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

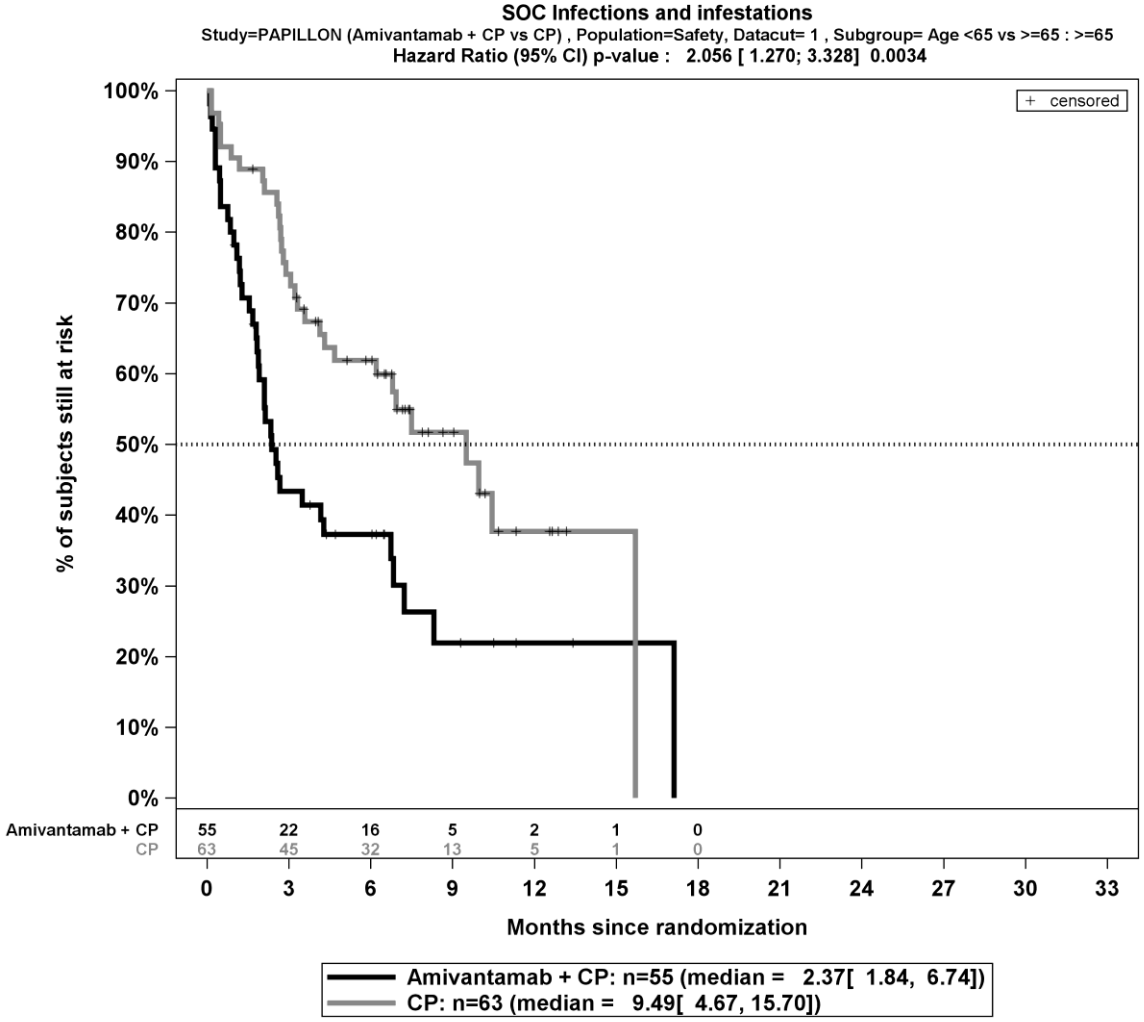


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre),* Kategorie *≥65* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

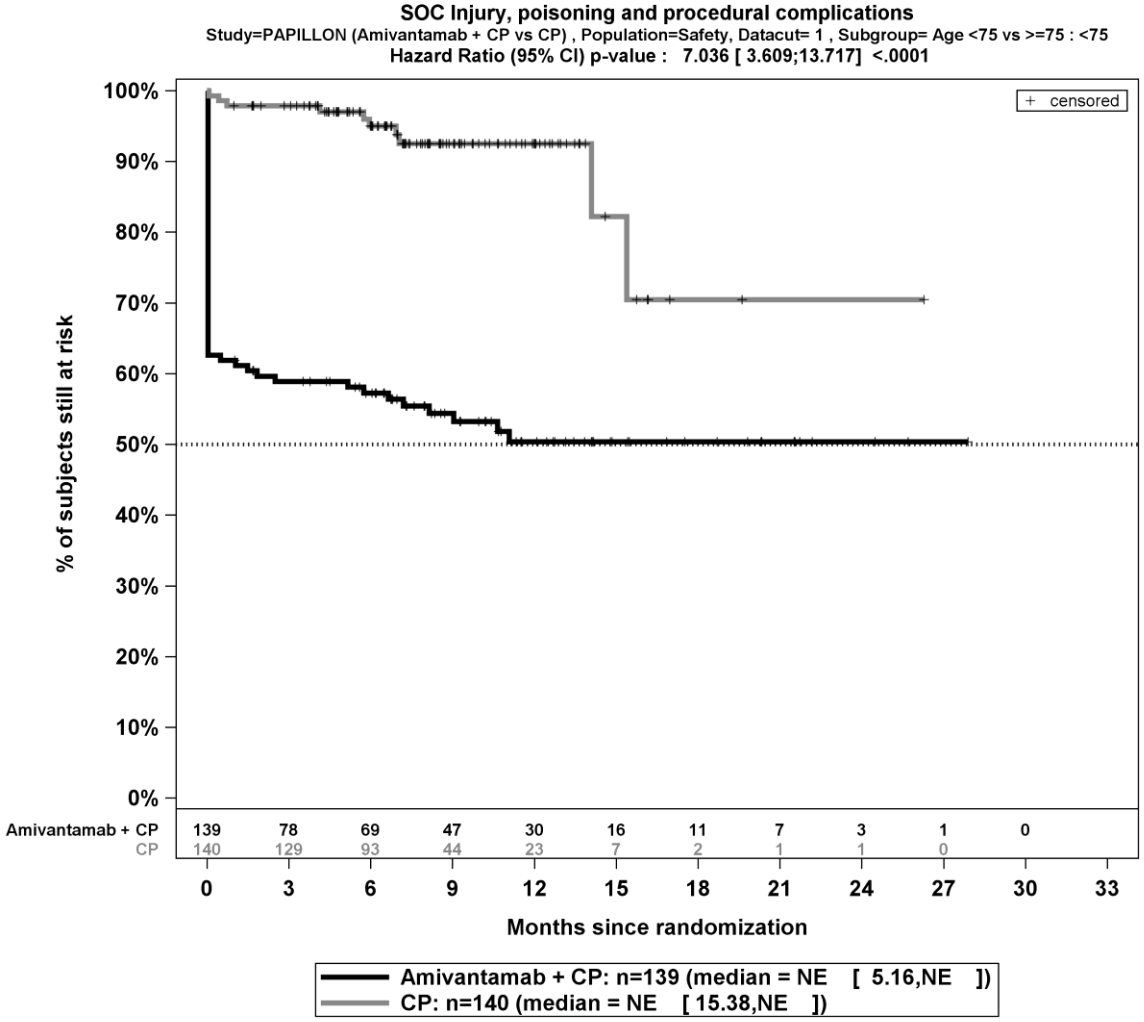


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)*, Kategorie *<75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

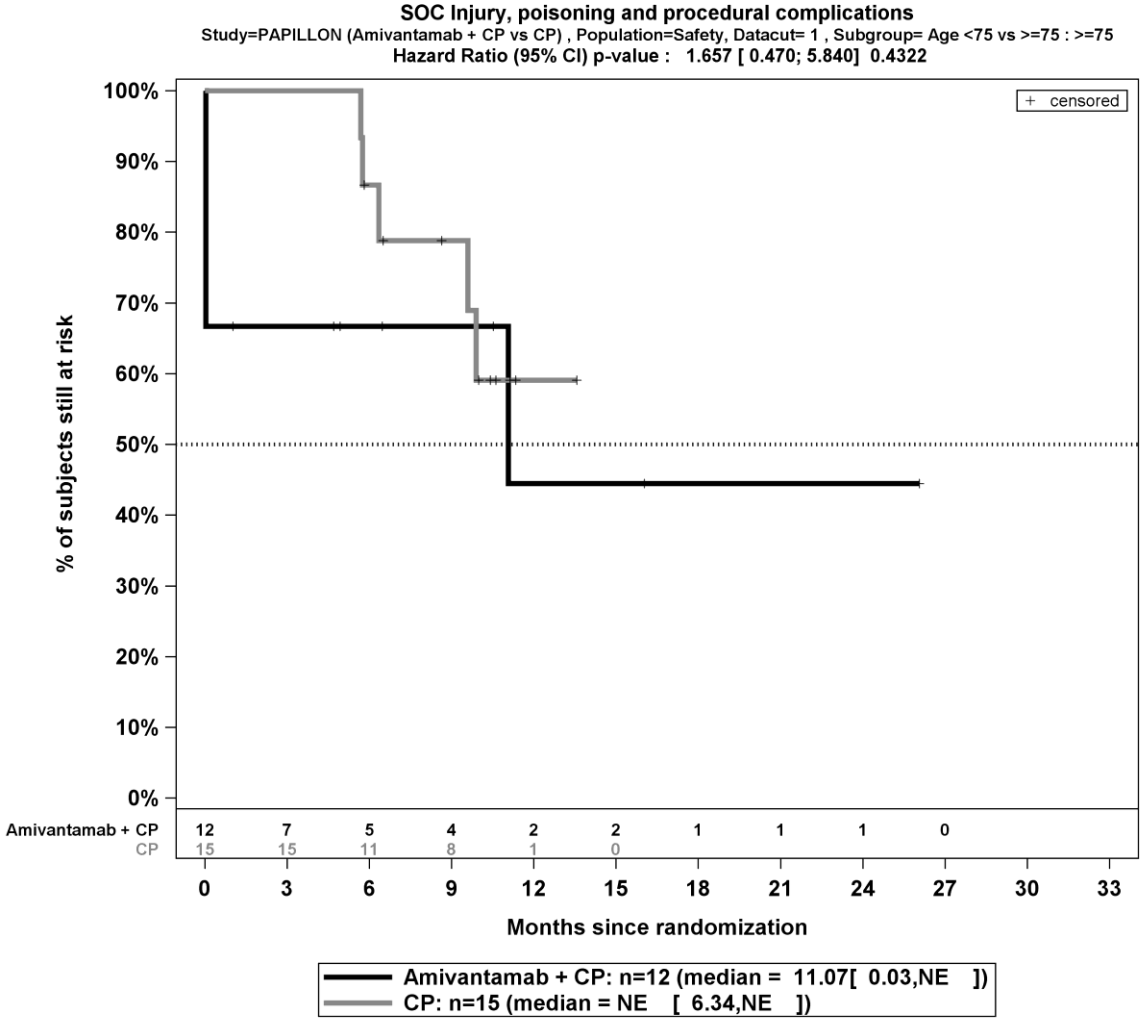


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)*, Kategorie ≥*75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt s*chwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), auf SOC Ebene* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	31/151 (20,5%)	22,57 [22,57; NA]	11/155 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,50 [1,67; 7,34] p=0,0006	2,90 [1,52; 5,50] p=0,0012	13,50% [6,00%; 21,00%] p=0,0004	2,52 [1,26; 5,06] p=0,0092
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0166								
<65	24/96 (25,0%)	22,57 [22,57; NA]	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	9,89 [2,86; 34,16] p<0,0001	7,67 [2,39; 24,59] p=0,0006	21,70% [12,30%; 31,10%] p<0,0001	6,17 [1,85; 20,60] p=0,0031
≥65	7/55 (12,7%)	NA [18,89; NA]	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,34; 2,97] p=0,9963	1,00 [0,39; 2,59] p=0,9963	0,00% [-12,00%; 12,10%] p=0,9963	0,85 [0,30; 2,41] p=0,7572

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0166. In der Kategorie *<65* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (6,17 [1,85; 20,60]; p=0,0031). In der Kategorie *≥65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,85 [0,30; 2,41]; p=0,7572). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

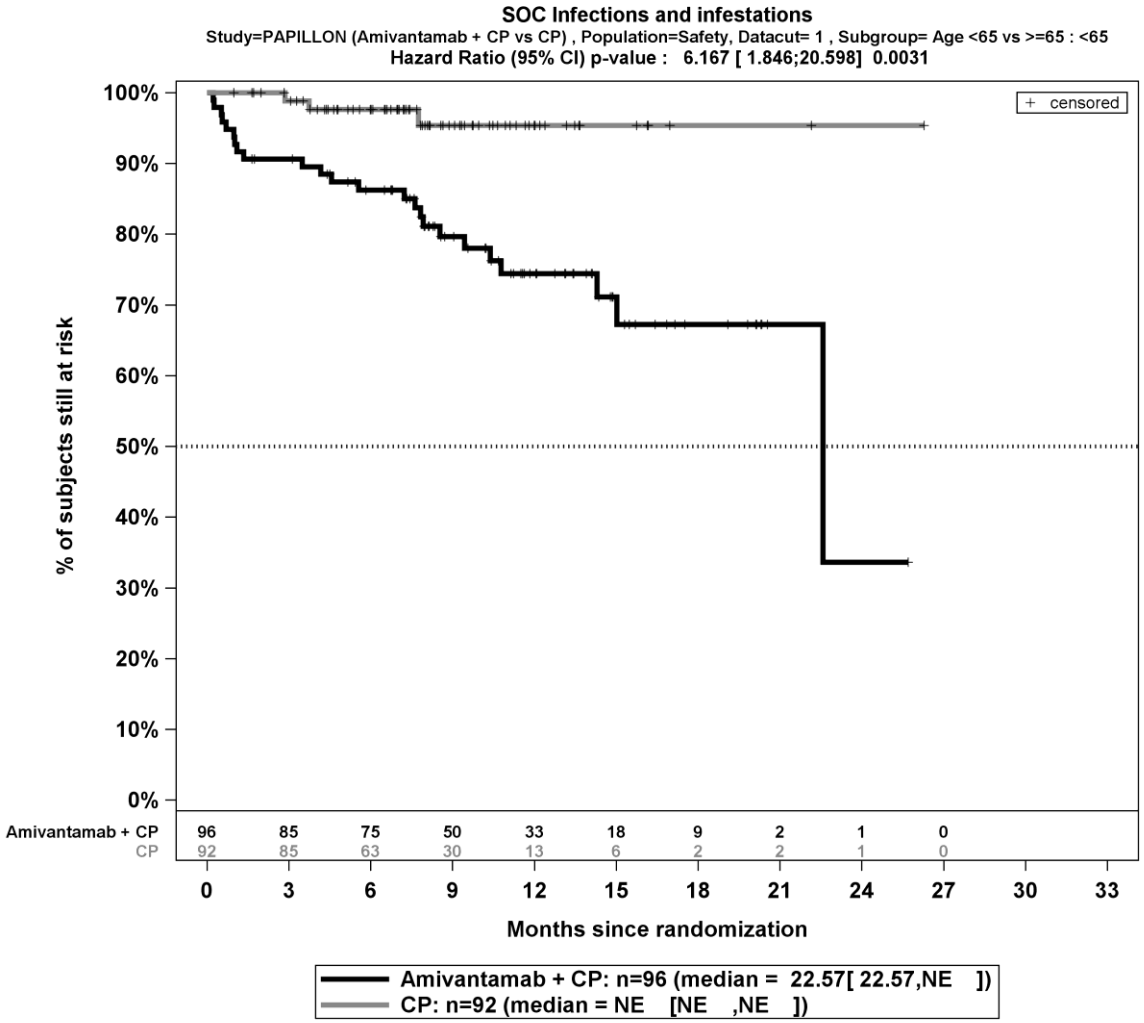


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie *<65* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

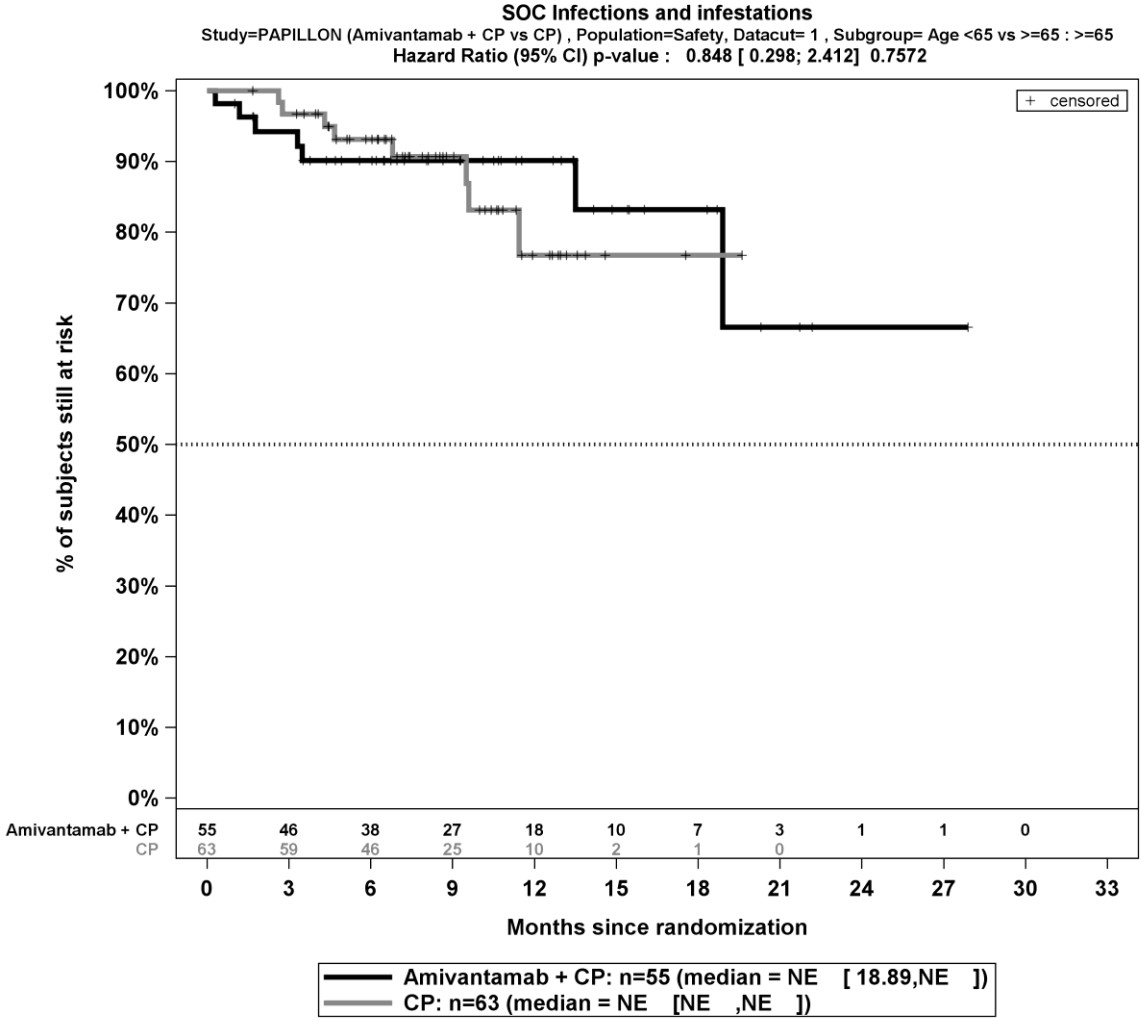


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre)*, Kategorie *≥65* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-95: 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, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	45/151 (29,8%)	NA [14,72; NA]	16/155 (10,3%)	NA [14,03; NA]	3,71 [1,99; 6,94] p<0,0001	2,89 [1,71; 4,88] p<0,0001	19,50% [10,80%; 28,20%] p<0,0001	2,56 [1,44; 4,56] p=0,0014
Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0418								
<75	41/139 (29,5%)	NA [14,72; NA]	9/140 (6,4%)	NA [14,03; NA]	6,09 [2,83; 13,12] p<0,0001	4,59 [2,32; 9,08] p<0,0001	23,10% [14,50%; 31,70%] p<0,0001	3,94 [1,91; 8,14] p=0,0002
≥75	4/12 (33,3%)	NA [2,20; NA]	7/15 (46,7%)	11,07 [1,28; NA]	0,57 [0,12; 2,75] p=0,4917	0,71 [0,27; 1,88] p=0,4947	-13,30% [-50,10%; 23,40%] p=0,4767	0,93 [0,27; 3,22] p=0,9069

Studie	Amivantamab+ Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0498								
Nein	28/88 (31,8%)	NA [13,83; NA]	5/91 (5,5%)	NA [NA; NA]	8,03 [2,93; 21,97] p<0,0001	5,79 [2,34; 14,32] p=0,0001	26,30% [15,50%; 37,10%] p<0,0001	4,88 [1,87; 12,71] p=0,0012
Ja	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	11/64 (17,2%)	14,03 [13,21; NA]	1,78 [0,76; 4,19] p=0,1848	1,57 [0,80; 3,08] p=0,1896	9,80% [-4,50%; 24,10%] p=0,1805	1,48 [0,69; 3,17] p=0,3179

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0418. In der Kategorie *<75* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (3,94 [1,91; 8,14]; p=0,0002). In der Kategorie *≥75* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,93 [0,27; 3,22]; p=0,9069). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* in der Analyse der Subgruppe *Aktuell oder in Vergangenheit Raucher* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0498. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (4,88 [1,87; 12,71]; p=0,0012). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (1,48 [0,69; 3,17]; p=0,3179). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

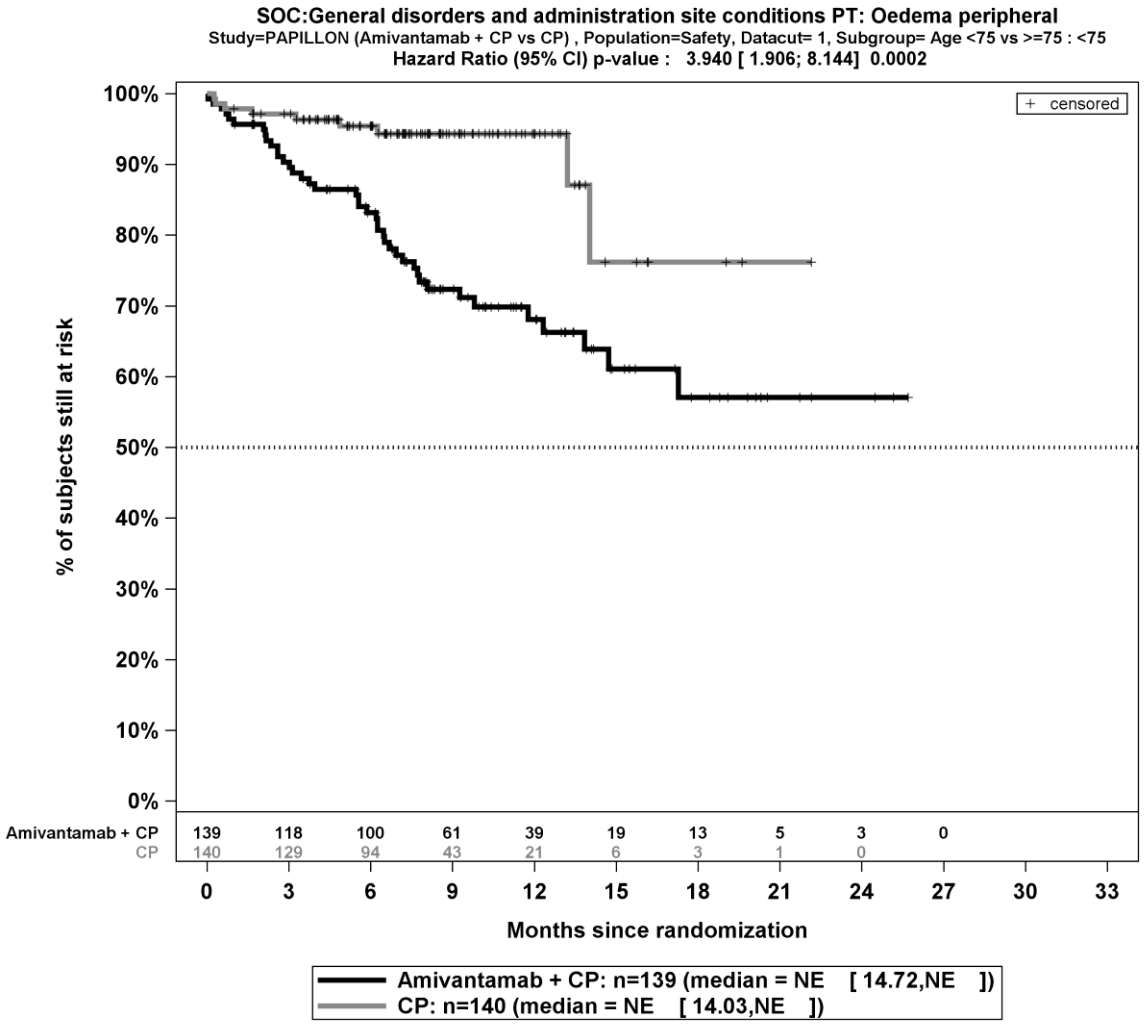


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre),* Kategorie *<75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

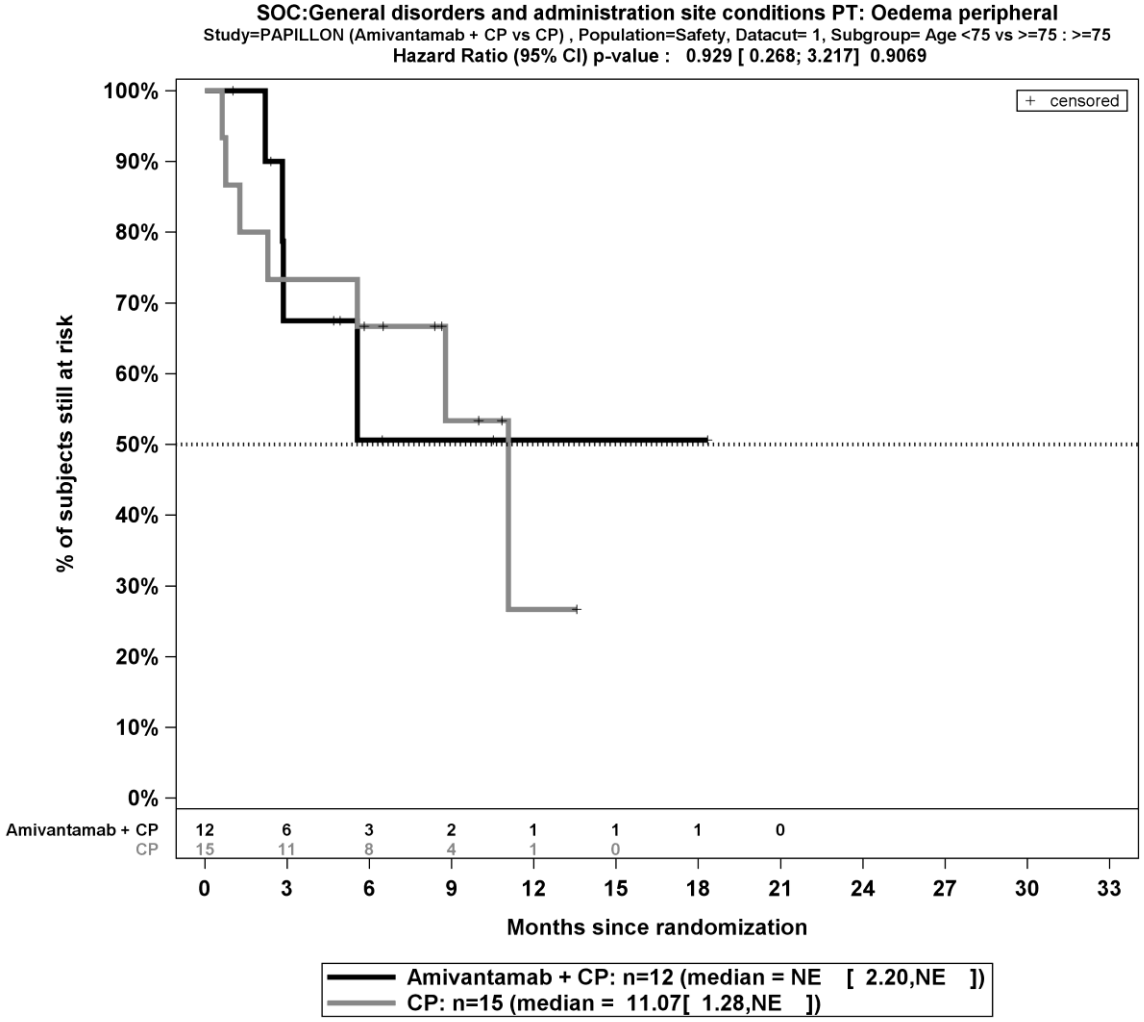


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre),* Kategorie *≥75* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

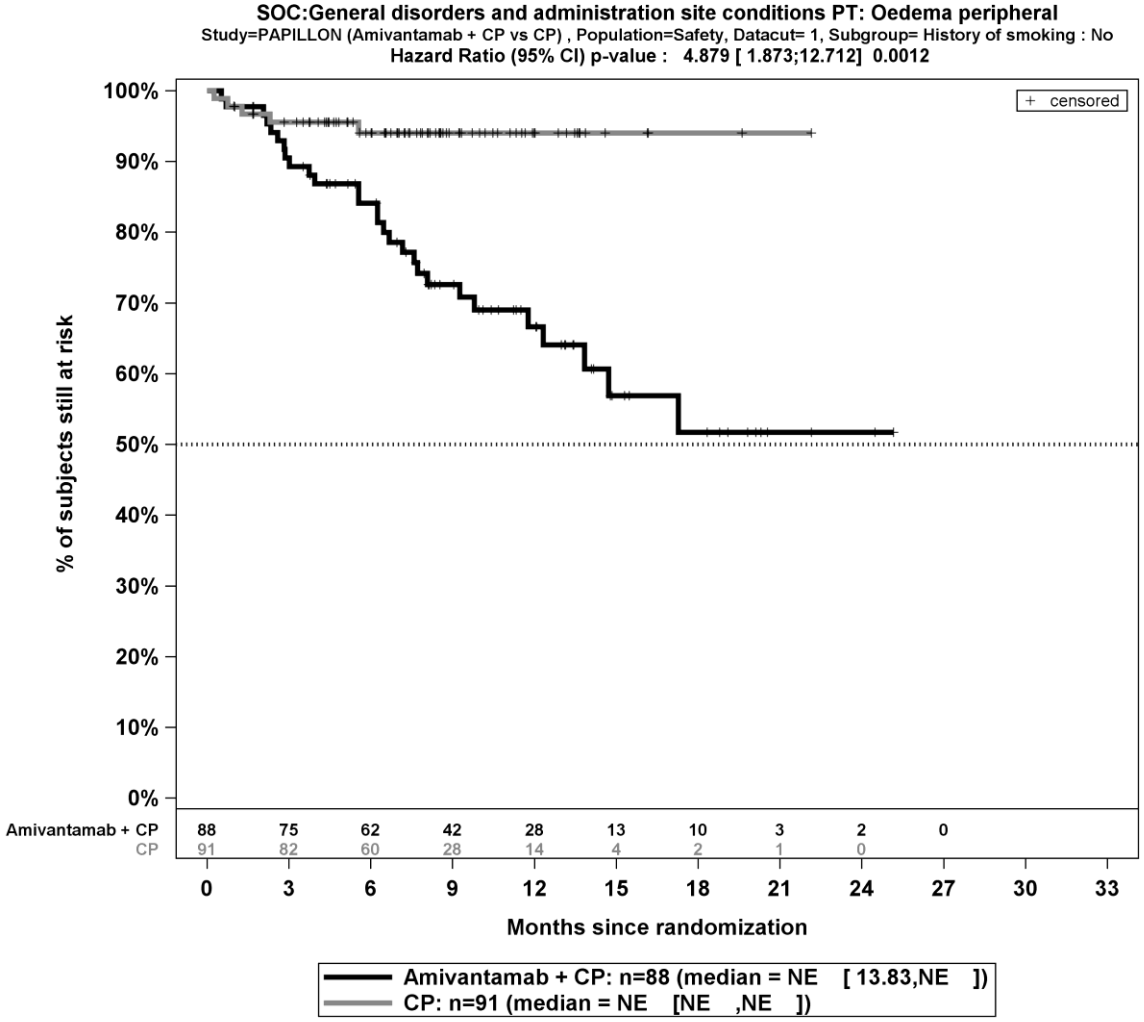


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Aktuell oder in Vergangeheit Raucher*, Kategorie *Nein* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

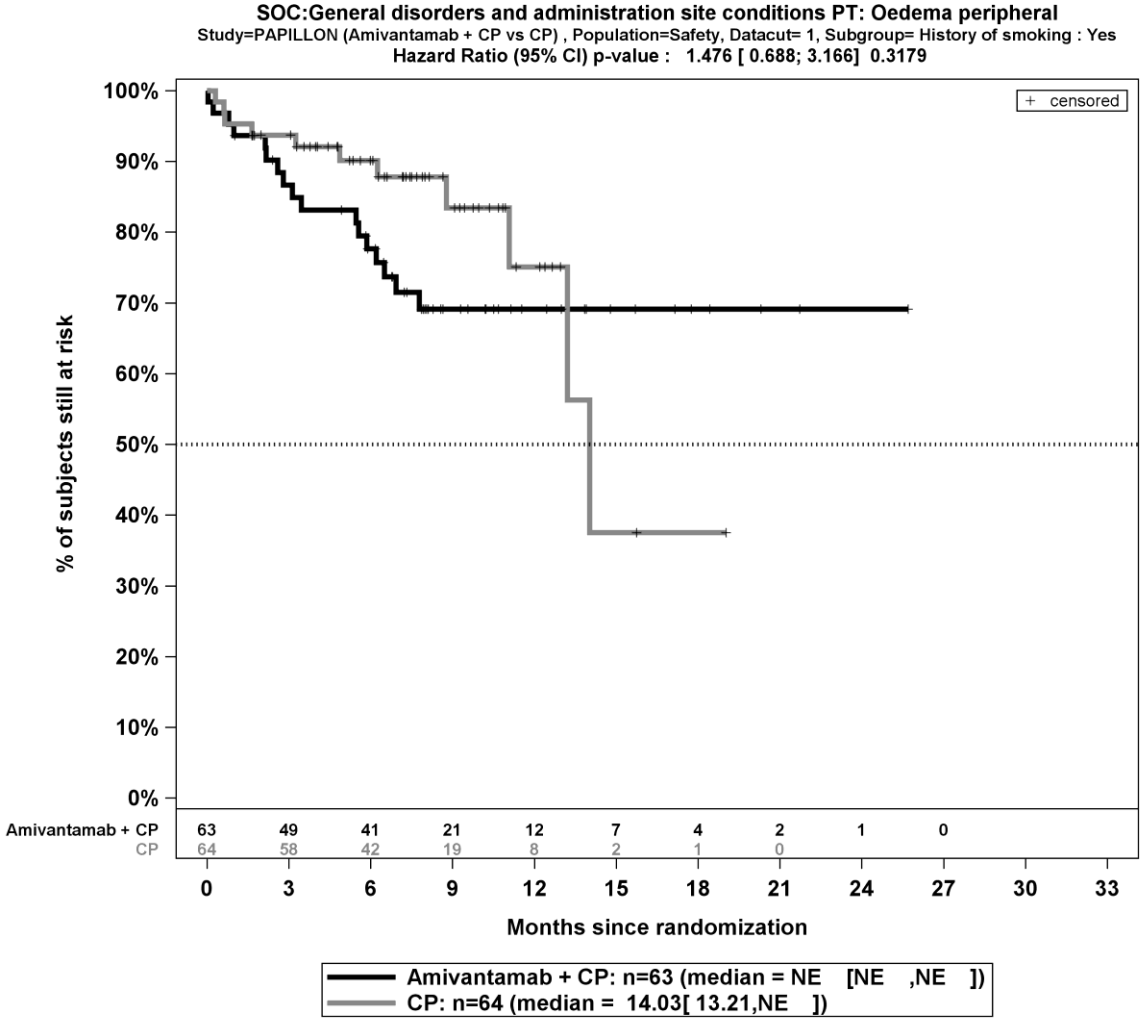


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe Aktuell oder in Vergangenheit Raucher*, Kategorie *Ja* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt s*chwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), auf PT Ebene* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed		Carboplatin+Pemetrexed		Amivantamab+Carboplatin+Pemetrexed vs. Carboplatin+Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	50/151 (33,1%)	NA [NA; NA]	35/155 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,02; 2,80] p=0,0395	1,47 [1,01; 2,12] p=0,0420	10,60% [0,50%; 20,60%] p=0,0390	1,71 [1,10; 2,63] p=0,0159
Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,0277								
1	37/92 (40,2%)	NA [2,83; NA]	20/97 (20,6%)	NA [NA; NA]	2,59 [1,36; 4,93] p=0,0034	1,95 [1,23; 3,10] p=0,0047	19,60% [6,70%; 32,50%] p=0,0028	2,39 [1,39; 4,13] p=0,0017
0	13/59 (22,0%)	NA [NA; NA]	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,35; 1,90] p=0,6290	0,85 [0,45; 1,63] p=0,6281	-3,80% [-19,30%; 11,60%] p=0,6273	0,88 [0,42; 1,84] p=0,7246

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Neutropenie (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 0,0277. In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (2,39 [1,39; 4,13]; p=0,0017). In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,88 [0,42; 1,84]; p=0,7246). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

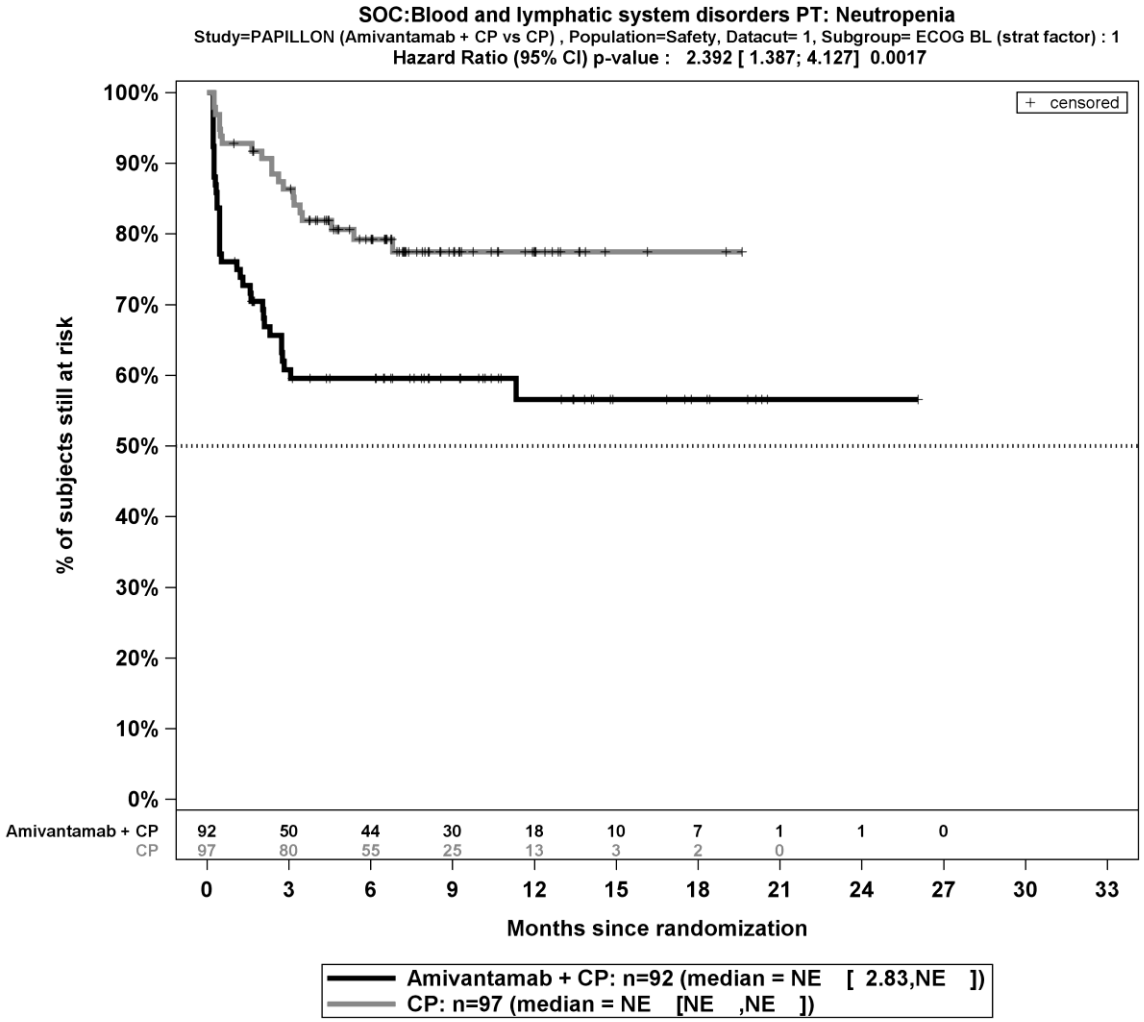


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe ECOG-Status zur Baseline,* Kategorie *1* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

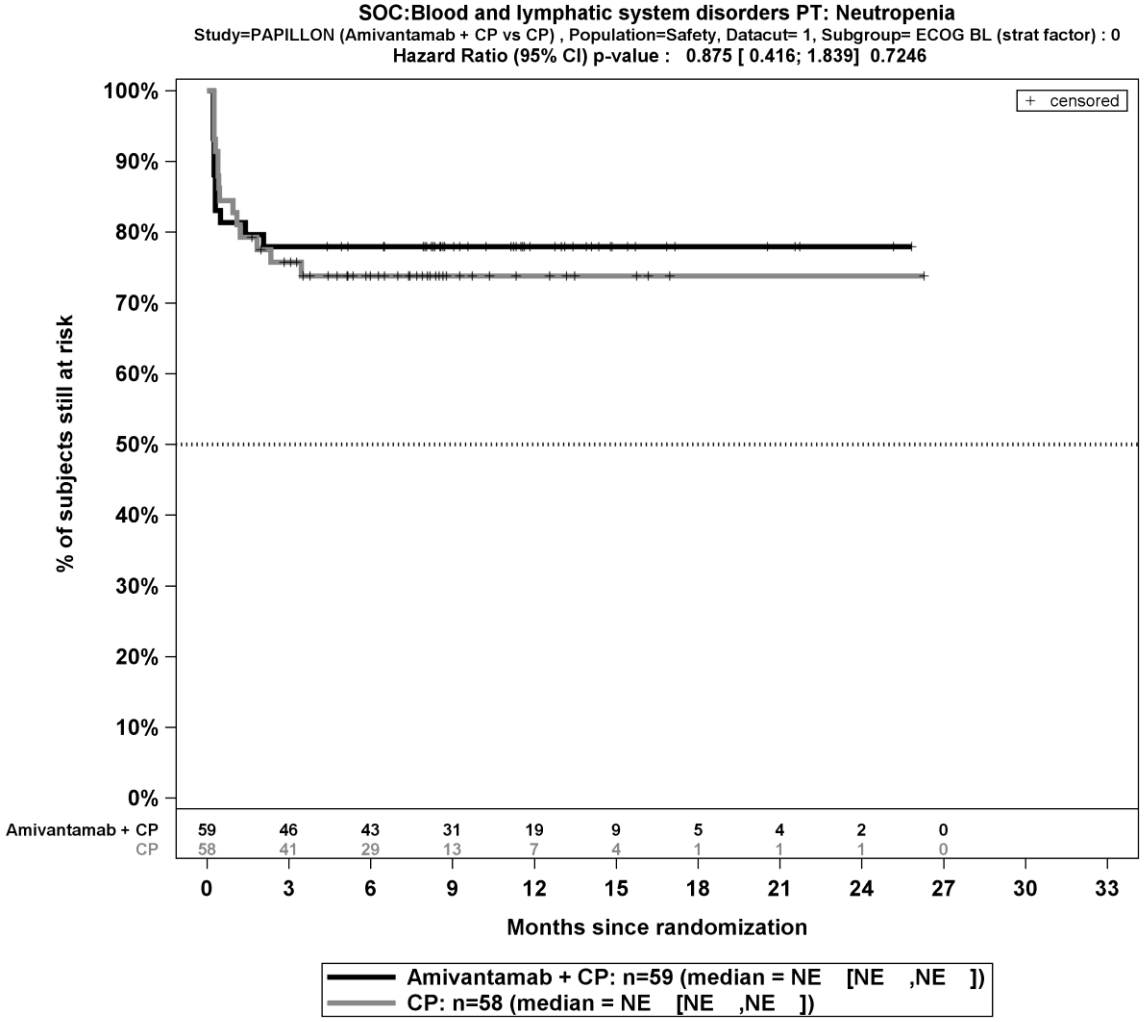


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe ECOG-Status zur Baseline*, Kategorie *0* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.3.5 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Über alle Endpunkte betrachtet liegen nur vereinzelt Belege für eine Interaktion vor. Es ist kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Keine Patientengruppe profitiert stärker oder geringer von der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der ITT-Population 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 4-97: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

PAPILLON (CR108850; 61186372NSC3001; NCT04538664)
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 (PAPILLON)
Studiendokumente
Studienprotokoll Amendment 4 (47)
Statistischer Analyseplan (21)
Studienbericht 61186372NSC3001 (Datenschnitt: 03.05.2023) (13)
Johnson & Johnson Zusatzanalysen (66)
Publikationen
Zhou et al. 2023 (61)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT04538664 (62)
EU CT EudraCT 2020-000633-40 (63)
CTIS 2023-506033-29-00 (64)

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 4-98: 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 4-99: 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 4-100: 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 4-101: 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 4-102: 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 4.3.1.3.2.***

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 4-103: 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 4-104: 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 4-105: 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 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 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 4.3.1.2 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 4-107: 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 4-108: 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.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase-III-Studie PAPILLON. Die Studie PAPILLON ist die Zulassungsstudie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed für die Behandlung von Patienten mit einer aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR in der ersten Therapielinie. Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im direkten Vergleich zur Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed. Bei dem in der Studie PAPILLON zugrunde liegenden Behandlungsregimen im Kontrollarm handelt es sich um ein in der klinischen Praxis in Deutschland zugelassenes und angewendetes Therapieschema, welches durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wurde. Aus diesem Grund 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. Die Ergebnissicherheit der Studie PAPILLON und ihre Aussagekraft für die Ableitung des Zusatznutzens wird insgesamt als sehr hoch eingeschätzt.

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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur durch den G-BA definierten zVT Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed ergibt sich im Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)“ aus den Ergebnissen der Studie PAPILLON entlang der in der Studie erhobenen patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Gesamtpopulation der Studie PAPILLON herangezogen. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit zum 1. Datenschnitt vom 3. Mai 2022 berichtet.

Tabelle 4-109: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie PAPILLON

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PAPILLON (Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zum 1. Datenschnitt (03.05.2022) [a]
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Mortalität
Gesamtüberleben
Median: NA vs. 24,38 Monate; HR=0,72 [0,44; 1,17]; p=0,1794
Morbidität
Zeit bis zur symptomatischen Progression
Median: NA vs. NA; HR=0,6 [0,38; 0,93]; p=0,0234
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Dyspnoe 42,5% vs. 55,5% (65/153 vs. 86/155) Median: 13,04 vs. 7,46 Monate; HR=0,71 [0,52; 0,99]; p=0,0440; RR=0,77 [0,61; 0,96]; p=0,0235 Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Fatigue 66% vs. 78,7% (101/153 vs. 122/155) Median 2,83 vs. 2,89 Monate; RR=0,84 [0,73; 0,96]; p=0,0120 Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Schmerz 48,4% vs. 60% (74/153 vs. 93/155) Median 9,59 vs. 6,31 Monate; RR=0,81 [0,65; 0,99]; p=0,0405 Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Übelkeit und Erbrechen 47,1% vs. 61,3% (72/153 vs. 95/155) Median: 8,12 vs. 4,34 Monate; HR=0,73 [0,54; 0,99]; p=0,0453; RR=0,77 [0,62; 0,95]; p=0,0138
PROMIS-PF-8c
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
EQ-5D VAS
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Kognitive Funktion 52,9% vs. 68,4% (81/153 vs. 106/155); Median: 5,65 vs. 4,96 Monate HR=0,74 [0,56; 1,00]; p=0,0471; RR=0,77 [0,64; 0,93]; p=0,0054

Sicherheit und Verträglichkeit
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
Median: 2,33 vs. 6,41 Monate; HR=1,67 [1,26; 2,23]; p=0,0004
Schwerwiegende UE
Median: NA vs. NA; HR=1,10 [0,74; 1,63]; p=0,6306
UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen
Median: NA vs. NA; HR=2,04 [1,12; 3,69]; p=0,0190
UE, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen
Median: NA vs. NA; HR= 0,79 [0,37; 1,68]; p=0,5401
UE von besonderem Interesse
Hautausschlag *Schwerwiegende UE*: 4,6% vs. 0,0% (7/151 vs. 0/155) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA *Schwere UE (Grad ≥3):* 19,2% vs. 0,0% (29/151 vs. 0/155) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA Für die UE von besonderen Interesse Infusionsbedingte Reaktionen und Interstitielle Lungenerkrankung liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf Ebene der *schweren, schwerwiegenden* oder *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* vor.
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen *Schwere UE (Grad ≥3)* Median: 22,57 Monate vs. NA; HR=2,52 [1,26; 5,06]; p=0,0092 PT: Paronychie *Schwere UE (Grad ≥3)* 10/151 (6,6%) vs. 0 (0%) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen *Schwere UE (Grad ≥3)* Median: NA vs. NA; HR=3,25 [1,39; 7,61]; p=0,0066 PT Hypokaliämie *Schwere UE (Grad ≥3)* Median: NA vs. NA; HR=6,41 [1,44; 28,51]; p=0,0147

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie *Schwere UE (Grad ≥3)* Median: NA vs. NA; HR=1,71 [1,10; 2,63]; p=0,0159 PT Leukopenie *Schwere UE (Grad ≥3)* Median: NA vs. NA; HR=3,50 [1,28; 9,56]; p=0,0146
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes *Schwere UE (Grad ≥3)* 28/151 (18,5%) vs. 0 (0%) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA PT: Ausschlag *Schwere UE (Grad ≥3)* 17/151 (11,3%) vs. 0 (0%) Median: NA vs. NA; HR= NA [NA; NA]; NA
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. (2). 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; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c; 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. Insbesondere Patienten mit einer seltenen EGFR-Exon-20-Ins Mutation konnten von den Therapiefortschritten der letzten Jahre nicht profitieren und ihre Prognose ist mit einem medianen Gesamtüberleben von nur ca. 18 Monaten in versorgungsnahen Daten im Vergleich zu Patienten mit klassischen EGFR-Mutationen deutlich schlechter (3-6). Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt steht für diese Patienten neben Amivantamab keine andere zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie PAPILLON auf Basis des 1. Datenschnittes ein Hazard Ratio von 0,72 (95%-KI [0,44; 1,17]; p=0,1794). Bei einer medianen Beobachtungszeit von 14,9 Monaten waren insgesamt 28 (18,3%) Todesfälle im Interventionsarm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sowie 42 (27,1%) Todesfälle Kontrollarm unter Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed zu verzeichnen.

Auf Anfrage der FDA wurde am 31. Oktober 2023 ein regulatorisches Update durchgeführt, in welchem das Gesamtüberleben erhoben wird. Auch in diesem regulatorischen OS-Update zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten des Interventionsarms (Hazard Ratio von 0,76 (95%-KI [0,50, 1,14]; p=0,18)) und bestätigt damit den im 1. Datenschnitt gezeigten Trend für ein verlängertes Überleben im Interventionsarm. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 20,9 Monaten sind 40 (26,1%) Todesfälle im Interventionsarm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sowie 52 (33,5%) Todesfälle im Kontrollarm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed zu verzeichnen (7). Das mediane Gesamtüberleben liegt im Kontrollarm unter Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed bei 28,6 Monaten, während es im Interventionsarm unter Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed noch nicht erreicht wurde.

Zum Zeitpunkt des regulatorischen Datenschnittes hatten 65 (42%) der Patienten im Kontrollarm bereits eine wirksame Folgetherapie mit Amivantamab erhalten. In der Berechnung eines Überlebenseffekts der Intervention ohne den Effekt von Folgetherapien („extrapolierter Effekt“) ergeben sich signifikante Vorteile für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

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 Symptome sowie symptomatische Komplikationen. Dazu zählen unter anderem Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten, Fatigue und Kachexie (8). 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 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,60 (95%-KI [0,38; 0,93]; p=0,0234). Demnach verringert Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin das Risiko eine symptomatische Progression zu erleiden statistisch signifikant um 40% im Vergleich zu Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin. Die mediane *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird zum 1. Datenschnitt in keinem der Studienarme erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantil zeigt sich für den Kontrollarm unter Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin eine Zeit ohne symptomatische Progression von 8,7 Monaten. Im Interventionsarm unter Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin liegt die Zeit ohne symptomatische Progression bei 15,1 Monaten.

Die in der Studie PAPILLON bereits erzielte Verlängerung der Zeit ohne krankheitsspezifische Symptome, die von so einer Schwere sind, dass sie einer Intervention bedürfen, ist im Kontext der verkürzten medianen Überlebensdauer bei Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins Mutationen zu betrachten. Für die Patienten im Anwendungsgebiet bedeutet der beschriebene Vorteil in der Zeit bis zur symptomatischen Progression eine bisher unerreichte Aufrechterhaltung eines stabilen sowie ein von der Erkrankung weitgehend beeinträchtigungsfrei gestaltbaren Lebens.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskalen *Dyspnoe* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,71 (95%-KI [0,52; 0,99]; p=0,0440). Insgesamt ist das Risiko einer Verschlechterung für Patienten im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm (Relatives Risiko 0,77 (95%-KI [0,61; 0,96]; p=0,0235)).

Für die *Erstmalige Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskala *Fatigue* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Relatives Risiko von 0,84 (95%-KI [0,73; 0,96]; p=0,0120).

Für die *Erstmalige Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskala *Schmerz* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Relatives Risiko von 0,77 (95%-KI [0,62; 0,95]; p=0,0138).

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,73 (95%-KI [0,54; 0,99]; p=0,0453). Insgesamt ist das Risiko einer Verschlechterung für Patienten im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm (Relatives Risiko 0,77 (95%-KI [0,61; 0,96]; p=0,0235)).

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* der anderen Symptomskalen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen im Hazard Ratio oder Relatives Risiko.

PROMIS-PF-8c

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

EQ-5D VAS

Für die *Zeit bis zur erstmaligen 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 *progressionsfreie Überleben* und das *progressionsfreie Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* dargestellt.

In diesen Endpunkten zeigt sich jeweils ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin.

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 therapierelevanten Nutzens. Unter Berücksichtigung der verkürzten Überlebenszeit 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 Hinzunahme von Amivantamab als zielgerichtete Therapie wird durch die robuste und konsistente Verlängerung der Zeit bis zur erstmaligen patientenberichteten Symptomverschlechterung bei *Dyspnoe*, *Fatigue*, *Schmerz*, *Übelkeit* und *Erbrechen* unterstrichen. Gestützt werden diese Ergebnisse auch durch die klinisch relevanten ergänzend dargestellten Endpunkte zum *Tumoransprechen*, der *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie*, dem *progressionsfreien Überleben* und dem *progressionsfreien Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie*, bei welchen sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zeigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Für die *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung* zeigt sich zum 1. Datenschnitt bei der Auswertung für die Funktionsskalen zur *Kognitiven Funktion* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 0,74 (95%-KI [0,56; 1,00]; p=0,0471). Insgesamt ist das Risiko eine Verschlechterung zu erleben für Patienten im Interventionsarm signifikant geringer als im Kontrollarm (Relatives Risiko 0,77 (95%-KI [0,64; 0,93]; p=0,0054)).

Das Auftreten der Verschlechterung der *Kognitiven Funktion* unterscheidet sich im Median um weniger als einen Monat. Der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm wird im Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve nach der Erreichung des Medians deutlich. Das 75%-Quantil wird in der kontinuierlich abfallenden Kurve des Kontrollarms nach weniger als 12 Monaten erreicht, während sich die Kurve des Interventionsarms stabilisiert und das 75%-Quantil auch nach 24 Monaten noch nicht erreicht hat. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 15,5% weniger Patienten im Interventionsarm eine Verschlechterung für die *Kognitive Funktion* erreicht als im Kontrollarm (52,9% vs. 69,4%).

Sicherheit und Verträglichkeit

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse werden ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 1,87 (95%-KI [1,47; 2,37]; p<0,0001).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Das Hazard Ratio beträgt 1,10 (95%-KI [0,74; 1,63]; p=0,6306).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)

Es zeigt sich für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 1,67 (95%-KI [1,26; 2,23]; p=0,0004). Die meisten Ereignisse lassen sich den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zuordnen. Durch im Protokoll definierte Maßnahmen konnten einige der erwarteten Nebenwirkungen von den Ärzten vorgebeugt und effektiv behandelt werden. Sie führten nicht zu einer erhöhten Zahl an Behandlungsabbrüchen des gesamten Regimens. Im Abschnitt „Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse“ werden die SOC und PT, für die es einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse* gibt, beschrieben und in ihrer Relevanz im Rahmen der Erkrankung sowie der Möglichkeiten zur Behandlung diskutiert.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 2,04 (95%-KI [1,12; 3,69]; p=0,0190). Auf Ebene der SOC und PT zeigt sich keine Kategorie mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich kein auffällig gehäuftes Abbrechen auf Grund von einer bestimmten SOC oder PT.

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag* zum 1. Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem Hazard Ratio von 12,78 (95%-KI [8,34; 19,59]; p<0,0001). Für die *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥3)* lässt sich kein Hazard Ratio berechnen. Bei der Mehrheit der Patienten tritt der Hautausschlag im Ausmaß von Grad 1 und Grad 2 auf. Bei 19,2% der Patienten im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed tritt das Ereignis als *schweres unerwünschtes Ereignis (Grad ≥3) auf.*

Das Auftreten von Hautausschlag ist unter Amivantamab-Therapie bekannt und wird sowohl in der Fachinformation als auch im Risk Management Plan berücksichtigt (7, 9). 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 (10). Unter Berücksichtigung erster Ergebnisse aus Phase 1-2 Studien zu Amivantamab wurden bereits früh Maßnahmen definiert, die hautbezogene unerwünschte Ereignisse wie den Hautauschlag 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 PAPILLON 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 (7, 9). 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 Amivantamab in Kombination mit Lazertinib in die Fachinformation aufgenommen (11). 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 2025 erwartet (11).

Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Studie PAPILLON zeigt sich zum ersten Datenschnitt statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥3)*. Die am häufigsten auftretende PT innerhalb dieser SOC ist *Paronychie*, welche durch die EGFR-Blockade auftreten kann. Dieses unerwünschte Ereignis ist bereits bekannt und kann behandelt werden (12). Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

In der Studie PAPILLON zeigt sich zum ersten Datenschnitt statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥3)*. Für die *PT Hypokaliämie* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥3)* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems

Innerhalb der SOC *Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems* zeigt sich zum 1. Datenschnitt statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in den PT *Neutropenie* und *Leukopenie* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad ≥3)*. Die aufgetretenen Fälle von *Neutropenie* waren zum größten Teil nicht schwerwiegend und die auftretenden Fälle von febriler Neutropenie niedrig und vergleichbar zwischen den Studienarmen (4 Fälle im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed und 3 Fälle im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed). Zudem waren diese Ereignisse transient. Ein Patient im Interventionsarm erfuhr eine schwerwiegende *Leukopenie*. Die beobachteten Leukopenien waren ebenfalls transient (13). Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, führen jedoch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

Zusammenfassung der Sicherheit und Verträglichkeit

Die in der Studie PAPILLON aufgetretenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sind im Rahmen der Sicherheitsprofile von Amivantamab, Pemetrexed und Carboplatin bereits bekannt. Nachteile in den *schweren UE (Grad ≥3)* in der Therapie mit Amivantamab sind weitgehend durch *Hautausschlag* verursacht. Dabei waren *Hautausschläge* in keinem Fall der Grund für den Abbruch der gesamten Studienmedikation.

Bereits während der Durchführung der Studie PAPILLON wurden durch Johnson & Johnson relevante und die Verträglichkeit von Amivantamab verbessernde Maßnahmen des Therapiemanagements identifiziert. Um evidenzbasierte Empfehlungen für die Patienten und behandelnden Ärzte aussprechen zu können, wurden die zuvor bereits aufgeführte Studie COCOON initiiert, in denen diese Maßnahmen zur Therapieoptimierung untersucht wurden (11). Unter Berücksichtigung der durch Johnson & Johnson zusätzlich generierten Evidenz, wurden Empfehlungen zum Therapiemanagement abgeleitet, die bereits im Rahmen der aktuellen Fachinformationen von Amivantamab, sowie im Risk-Management Plan Berücksichtigung finden (7, 9).

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie PAPILLON 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC zählt die Exon-20-Ins Mutation des EGFR zu einer der seltenen und schwer behandelbaren genetischen Veränderungen. Während therapeutisch sensitive molekulare Veränderungen gegenüber dem unselektierten Gesamtkollektiv grundsätzlich als besser behandelbar gelten, verzeichnen Patienten mit einer EGFR-Exon-20-Ins Mutation des EGFR ein medianes Gesamtüberleben von deutlich unter zwei Jahren. Vor dem Hintergrund dieses reduzierten Gesamtüberlebens ist der Erhalt eines stabilen, möglichst schmerz- und komplikationsfreien Erkrankungsstadiums neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein wesentliches Behandlungsziel. Daher 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.

Amivantamab ist die erste und einzige zielgerichtete und wirksame Therapie, auf die Patienten mit einemEGFR-Exon-20-Ins nachweislich ansprechen. Es hemmt als monoklonaler bi-spezifischer Antikörper gezielt EGFR- sowie MET-Rezeptoren auf den Lungentumorzellen (siehe Modul 2). Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist in der Lage, einen entscheidenden Beitrag zur aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit einer EGFR-Exon-20-Ins zu leisten und zum verbesserten Therapieerfolg bei der Behandlung der betroffenen Patienten beizutragen. Die aktualisierte S3-Leitlinie empfiehlt Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im gesamten Anwendungsgebiet (14).

Während sich in der Studie PAPILLON ein Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben und für den extrapolierten Erstlinientherapie-Vergleich für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sogar signifikante Überlebenseffekte zeigen, lässt sich aufgrund der bereits eingetretenen Wirkung von Amivantamab als Folgetherapie im Kontrollarm, im Sinne der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

In der Kategorie Morbidität liegt durch die Reduktion von relevanten, Lungenkarzinom-spezifischen Symptomen und symptomatischen Komplikationen ein patientenrelevanter Vorteil von Amivantamab für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* vor. Konsistent dazu zeigen die robusten und signifikanten Vorteile in den patientenberichteten Endpunkten für die Zeit bis zur erstmaligen Symptomverschlechterung für *Dyspnoe, Fatigue, Schmerz, Übelkeit* und *Erbrechen* den therapierelevanten Nutzen einer Hinzunahme von Amivantamab, um die für Patienten besonders belastende Symptomatik abzuschwächen bzw. relevant zu vermeiden.

Während die Hinzunahme von Amivantamab aktiv die krankheitsbezogene, interventionsbedürftige Symptomatik abschwächt, wird die Lebensqualität der Patienten unter der Hinzunahme von Amivantamab in das Therapieregimen im Vergleich zur Kontrolle nicht beeinträchtigt und für die *Kognitive Funktion* sogar länger erhalten. In Hinblick auf die Funktionsskala *Kognitive Funktion* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und im Anteil der Patienten, die eine Verschlechterung erleben.

Die auftretenden Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sind im Rahmen der Sicherheitsprofile der Einzelsubstanzen bereits bekannt. Durch im Protokoll definierte Maßnahmen konnten einige der erwarteten Nebenwirkungen von den Ärzten vorgebeugt und effektiv behandelt werden, sodass die auftretenden Nebenwirkungen nicht zu einer vermehrten Zahl an Behandlungsabbrüchen des gesamten Regimes führten. Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten und bereits in der Fachinformation aufgenommenen zusätzlichen Maßnahmen in Hinblick auf hautbezogene Nebenwirkungen können Behandelnde das Verträglichkeitsprofil verbessern, sodass das Therapieregimen besser gehandhabt und in der klinischen Praxis etabliert werden kann.

Im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed allein zeigt sich unter Hinzunahme von Amivantamab damit eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in im Anwendungsgebiet zentralen, patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen, bisher ungedeckten medizinischen Bedarf an einer zielgerichteten, wirksamen und symptomkontrollierenden Behandlung. Unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung führen die in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit auftretenden Ereignisse nicht zu Nachteilen, die in ihrem Ausmaß derart sind, dass sie zu einer Herabstufung der positiven Effekte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität führen. Insgesamt ergibt sich damit in der **Gesamtschau** ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

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 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit NSCLC mit einer aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR in der ersten Therapielinie	Anhaltspunkt 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 2005[17], Molenberghs 2010[18]). 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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

[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.
[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.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023.
3. AIO-Studien-gGmbH (AIO). *CRISP Interim analysis: NSCLC stage IV, IIIB/C palliative. Database cut 30.09.2023*. 2023.
4. Ou SI, Lin HM, Hong JL, Yin Y, Jin S, Lin J, et al. *Real-World Response and Outcomes in Patients With NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutations*. JTO Clin Res Rep. 2023;4(10):100558.
5. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, Bauml JM, Ou SI, Gadgeel SM, et al. *Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations*. Lung Cancer. 2021;162:154-61.
6. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, Dahlberg SE, Lindeman NI, Butaney M, et al. *Natural History and Molecular Characteristics of Lung Cancers Harboring EGFR Exon 20 Insertions*. Journal of Thoracic Oncology. 2013;8(2):179-84.
7. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]*. 2024.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fasssung) 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.
9. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Rybrevant® (Amivantamab). Version 5.2 vom 30. Dezember 2024*. 2024.
10. Holcmann M, Sibilia M. *Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors*. Mol Cell Oncol. 2015;2(4):e1004969.
11. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: Enhanced Dermatological Care to Reduce Rash and Paronychia in Epidermal Growth Factor Receptor (EGRF)-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.
12. Yen C-F, Hsu C-K, Yang H-S, Lee C-N, Chi C-C, Chung W-H, et al. *Treatment of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced severe paronychia with pyogenic granuloma-like lesions with topical betaxolol: an open-label observation study*. International Journal of Dermatology. 2020;59(3):326-32.

13. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Study Report Papillon . 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* 2023.
14. 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.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fasssung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-263. Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit aktivierenden Exon20-Insertionsmutationen*. 2024.
16. 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.
17. 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 65: Cochrane; 2024.
18. 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/.
19. Schulz KF, Altman DG, Moher D. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. BMJ. 2010;340:c332.
20. 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.
21. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan Papillon. A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and CarboplatinPemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. 2021.
22. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan Addendum Papillon. 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*. 2023.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Study Report Appendix 16.1.2 Papillon . 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* 2023.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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 Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)*. 2019.
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) 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Hays RD, Hayashi T, Carson S, Ware JE. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP)*. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 1988.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, et al. *The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years*. Med Care. 2007;45(5 Suppl 1):S3-s11.
41. Food and Drug Administration (FDA). *FDA (2020): Clinical Outcome Assessments (COA) Qualification Program DDT COA #000079: PROMIS® Physical Function in Oncology Qualification Plan*. 2020.
42. Granger CL, McDonald CF, Irving L, Clark RA, Gough K, Murnane A, et al. *Low physical activity levels and functional decline in individuals with lung cancer*. Lung Cancer. 2014;83(2):292-9.
43. Kinsey E, Ajazi E, Wang X, Johnston MAM, Crawford J. *Predictors of Physical and Functional Loss in Advanced-Stage Lung Cancer Patients Receiving Platinum Chemotherapy*. J Thorac Oncol. 2018;13(9):1294-301.
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 the PROMIS Physical Function short form 8c (PROMIS PF-SF 8c) using data from a Phase 3 trial (PAPILLON) among patients having EGFR Exon 20ins mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer*. 2023.

46. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. PharmacoEconomics. 2018;36(6):663-74.
47. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol Amendment 4 Papillon. A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and CarboplatinPemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. 2024.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Li Y, Appius A, Pattipaka T, Feyereislova A, Cassidy A, Ganti AK. *Real-world management of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non–small-cell lung cancer in the USA*. PLOS ONE. 2019;14(1):e0209709.
54. Griebsch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. *Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib*. BMJ Open. 2014;4(10):e005762.
55. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11.
56. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. *Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy?* Annals of Oncology. 2010;21(12):2324-32.
57. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017 - EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2017.
58. Food and Drug Administration (FDA). *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018* 2018 [03.12.2024]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics.
59. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung*. 2013.

60. 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.
61. Zhou C, Tang K-J, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. *Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions*. New England Journal of Medicine. 2023;389(22):2039-51.
62. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions (PAPILLON), NCT04538664* 2024 [18.12.2024]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538664.
63. Janssen-Cilag International NV. *EU Clinical Trials Register: 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* 2024 [03.12.2024]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000633-40/DE.
64. Janssen-Cilag International NV. *CTIS: A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and CarboplatinPemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer* 2024 [06.12.2024]. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506033-29-00.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Amivantamab (D-788). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 23. Mai 2022 von 11:59 Uhr bis 12:50 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll* – 2022.
66. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen zur Studie Papillon*. 2024.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Glossar - Cross-over-Studie* 2024 [06.12.2024]. https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/cross-over-studie.html.
68. Janssen Research & Development, LLC. *120-Day Safety Update, Amivantamab and Carboplatin-pemetrexed Combination Therapy for the First-line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations, JNJ-61186372 amivantamab*. 2023.
69. Janssen Research & Development, LLC. *61186372NSC3001 Survival Update, Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Combination Therapy for the First line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion Mutations, JNJ-61186372 amivantamab*. 2023.
70. Health Measures - PROMIS®. *USER MANUAL AND SCORING INSTRUCTIONS. PROMIS PHYSICAL FUNCTION*. 2023.

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 4-111: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.11.2024	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
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	remove duplicates from 5	**58**

Anhang 4-A1 Tabelle 4-112: Dokumentation der Recherche in Medline

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) 1946 to November 26, 2024
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	27.11.2024
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2024 (17) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (16)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	amivantamab.mp.	161
2	(JNJ 61186372 or JNJ-61186372 or JNJ61186372).mp.	13
3	(JNJ 372 or JNJ-372 or JNJ372).mp.	2
4	Rybrevant.mp.	14
5	1 or 2 or 3 or 4	164
6	exp randomized controlled trial/	628752
7	controlled clinical trial.pt.	95645
8	randomized.ab.	670444
9	placebo.ab.	254050
10	clinical trials as topic.sh.	203899
11	randomly.ab.	447537
12	trial.ti.	323695
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1645161
14	exp animals/ not humans.sh.	5281007
15	13 not 14	1516332
16	randomized controlled trial.pt.	627072
17	randomized.mp.	1104212
18	placebo*.mp.	276904
19	16 or 17 or 18	1188837
20	5 and 15	17
21	5 and 19	15
22	20 or 21	19
24	remove duplicates from 22	**18**

Anhang 4-A1 Tabelle 4-113: Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE 1974 TO 2024 NOVEMBER 26	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.11.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (16)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp amivantamab/	574
2	amivantamab.mp.	602
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.rn.	563
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	641
8	random*.tw.	2147674
9	placebo*.mp.	549645
10	double-blind*.tw.	257962
11	8 or 9 or 10	2434314
12	7 and 11	72
13	12 not Medline.cr.	71
14	remove duplicates from 13	**70**

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), 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 4-114: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	**clinicaltrials.gov**
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	27.11.2024
Suchstrategie	amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) OR JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant im Feld [Other Terms]
Link	https://clinicaltrials.gov/search?term=amivantamab%20OR%20(JNJ%2061186372)%20OR%20JNJ61186372%20OR%20(JNJ-61186372)%20OR%20(JNJ%20372)%20OR%20JNJ372%20OR%20(JNJ-372)%20OR%20rybrevant
Treffer	**36**

Anhang 4-B1 Tabelle 4-115: 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	27.11.2024
Suchstrategie	amivantamab OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR (JNJ-61186372) OR (JNJ 372) or JNJ372 OR (JNJ-372) OR rybrevant [Search Terms]
Treffer	**11**

Anhang 4-B1 Tabelle 4-116: Dokumentation der Recherche in CTIS

Studienregister	**Clinical Trials Information System (CTIS)**
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	27.11.2024
Suchstrategie	[1] amivantamab [2] JNJ 61186372 [3] JNJ61186372 [4] JNJ-61186372 [5] JNJ 372 [6] JNJ372 [7] JNJ-372 [8] rybrevant im Feld [Contain any of these terms]
Treffer	**16** (Nach Bereinigung um mehrfach identifizierte Studien) [1] 14, [2] 14, [3] 1, [4] 14, [5] 0, [6] 0, [7] 0, [8] 1

Gemäß der 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 (18).

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	De Giglio A, Di Federico A, Gariazzo E, Metro G. *Navigating challenges in EGFR exon 20 insertions: The PAPILLON trial unravels the promise of amivantamab-chemotherapy*. Med (New York, NY). 2024;5(1):1-3.	Publikationstyp
2	Felip E, Shu CA, Aguilar A, Tang KJ, Garcia Campelo MR, Lee KY, et al. *2MO Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment in EGFR exon 20 insertion-mutated advanced NSCLC: Analysis of post-progression endpoints from PAPILLON*. ESMO Open. 2024;9(Supplement 3):102581.	Publikationstyp
3	Girard N, Park K, Tang K, Cho BC, Paz-Ares L, Cheng S, et al. *LBA5 Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment in EGFR Exon 20 insertion-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from PAPILLON, a randomized phase III global study*. Annals of Oncology. 2023;34(Supplement 2):S1304.	Publikationstyp
4	Goldman JW, Cho BC, Cheng S, Zhou C, Liu B, Yao Y, et al. *PAPILLON: TP53 Co-mutations, Sites of Insertion, and ctDNA Clearance Among Patients with EGFR Ex20ins-Mutated Advanced NSCLC*. Journal of Thoracic Oncology. 2024;19(10 Supplement):S102-S103.	Publikationstyp
5	Paz-Ares L, Veillon R, Majem M, Zhou C, Tang KJ, Kim SW, et al. *7P Patient-relevant endpoints from PAPILLON: Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment of EGFR exon 20 insertion-mutated (Ex20ins) advanced NSCLC*. ESMO Open. 2024;9(Supplement 3):102586.	Publikationstyp
6	Ruge L, Felip E, Shuh C, Aguilar A, Tang K, Rosario Garcia Campelo M, et al. *Amivantamab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy as First-Line Treatment in EGFR Exon 20 Insertion-mutated Advanced NSCLC: Analysis of Post-Progression Endpoints From PAPILLON*. Oncology Research and Treatment. 2024;47(Supplement 2):202.	Publikationstyp

7	Tang KJ, Liu B, Yao Y, Zhao Y, Zhou J, Sun P, et al. *Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment among patients with EGFR exon 20 insertion-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PAPILLON Chinese subgroup analysis*. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16 Supplement).	Publikationstyp
8	Zhou C, Tang K, Liu B, Kim SW, Kitazono S, Ono A, et al. 513MO Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as a first-line treatment among Asian patients with EGFR exon 20 insertion-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PAPILLON subgroup analysis. Annals of Oncology. 2023;34(Supplement 4):S1668-S1669.	Publikationstyp

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 Registereinträgen 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 4-117: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	36	35	1
EU-CTR	11	10	1
CTIS	16	15	1
Summe	**63**	**60**	**3**

Anhang 4-D1 Tabelle 4-118: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
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	Vergleichstherapie
2	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 https://clinicaltrials.gov/study/NCT03767075	Vergleichstherapie
3	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	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4	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
5	NCT04487080	Janssen Research & Development LLC. 2024/11/05/ 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 https://clinicaltrials.gov/study/NCT04487080	Intervention
6	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	Patientenpopulation
7	NCT04606381	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/24/ 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	Intervention
8	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	Patientenpopulation
9	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	Patientenpopulation
10	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	Patientenpopulation
11	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	Patientenpopulation
12	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	Patientenpopulation
13	NCT05241873	Blueprint Medicines Corporation. 2024/09/19/	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Phase I/II Study of BLU-451 in Advanced Cancers With EGFR Exon 20 Insertion Mutations https://clinicaltrials.gov/study/NCT05241873	
14	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
15	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	Patientenpopulation
16	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	Patientenpopulation
17	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
18	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
19	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	Vergleichstherapie
20	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	Patientenpopulation
21	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	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	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	Patientenpopulation
23	NCT05801029	AstraZeneca. 2024/11/06/ A Phase II, Open-label, Single-arm, Multi-centre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Osimertinib With 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	Intervention
24	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	Patientenpopulation
25	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
26	NCT06083857	M.D. Anderson Cancer Center. 2024/06/21 An Open-Label Phase I/II Study to Evaluate the Safety and prelimiBasnary Efficacy of Amivantamab and Tepotinib Combination in MET-altered Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT06083857	Patientenpopulation
27	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	Patientenpopulation
28	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	Intervention
29	NCT06247826	Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie. 2024/07/10/ Mechanisms of Resistance to Amivantamab in Patients With NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT06247826	
30	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	Patientenpopulation
31	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
32	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
33	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	Patientenpopulation
34	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	Patientenpopulation
35	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	Intervention
EU-Clinical Trials Register			
36	2017-005108-89	Vall d'Hebron Institute of Oncology, 2019	Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89	
37	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
38	2020-000743-31	Janssen-Cilag International N. V. 2020 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 Cancerhttps://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000743-31	Intervention
39	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	Patientenpopulation
40	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 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002337-42	Patientenpopulation
41	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	Patientenpopulation
42	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
43	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	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		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	
44	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	Vergleichstherapie
45	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	Patientenpopulation
Clinical Trials Information System (CTIS)			
46	2024-512288-29-00	ETOP IBCSG Partners Foundation, N/A Patients with EGFR-mutant (L858R or del19 only) advanced non-squamous NSCLC, who have progressed on previous treatment with a third-generation EGFR-TKI. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512288-29-00	Patientenpopulation
47	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
48	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	Patientenpopulation
49	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	Patientenpopulation
50	2023-506576-27-00	Janssen - Cilag International. 30/09/2020 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 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506576-27-00	Intervention
51	2023-508418-40-00	Janssen Cilag International. N/A	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		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	
52	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
53	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	Intervention
54	2023-505065-91-00	Janssen - Cilag International. 30/01/2023 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://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505065-91-00	Vergleichstherapie
55	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	Intervention
56	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	Patientenpopulation
57	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	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
58	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	Patientenpopulation
59	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	Vergleichstherapie
60	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
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 4-119 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 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Anhang 4-E Tabelle 4-119: Studiendesign und -methodik für Studie PAPILLON

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung** Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin-Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin-Pemetrexed bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (lokal fortgeschritten/ metastasiert) mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Ins. **Hypothese** Amivantamab in Kombination mit einer Carboplatin-Pemetrexed (Arm A) verlängert das PFS im Vergleich zur Carboplatin-Pemetrexed (Arm B) bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (lokal fortgeschritten/ metastasiert) mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Ins.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation** • Randomisiert • Zuteilungsverhältnis: 1:1 • Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer • Stratifizierung der Randomisierung nach Hirnmetastase in der Anamnese (ja, nein), ECOG-Performance Status (0, 1) und vorheriger EGFR-TKI Nutzung (ja, nein) **Verblindung** • nicht verblindet (Open-Label) **Design** • zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert **Studienorganisation** • multizentrisch, global **Phase** • III

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Originales Protokoll:** 17. Juli 2020 **Amendment 1:** 20. Mai 2021 • Darstellung der Ergebnisse aus der Phase I Studie zur Kombinationstherapie • Spezifizierung der Dosierungsschemas von Amivantamab und von Carboplatin-Pemetrexed **Amendment 2:** 12. August 2022 • Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch ein verblindet geltendes Bewertungsgremium (BICR) dokumentiert. • Geeignete Maßnahmen zum Umgang im Falle des Auftretens von toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) wurden definiert. • Wird eine symptomatische Progression nicht vor dem Absetzen der Behandlung gemeldet, ist eine Bewertung der Symptome während der Nachbeobachtungszeit erforderlich, auch nachdem eine weitere Therapie eingeleitet wurde. **Amendment 3:** 07. August 2023 • Erweiterung der Studie um eine Open-Label-Extension-Phase (OLE) und eine Long-Term-Extension-Phase (LTE) • Definition der finalen Analyse für das Gesamtüberleben, welche etwa 48 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten geplant ist.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. ≥18 Jahre alt (oder das gesetzliche Mindestalter gemäß lokaler Rechtsprechung, wo die Studie durchgeführt wird). 2. Vorliegen eines histologisch oder zytologisch bestätigten fortgeschrittenen (lokal fortgeschrittenen oder metastasierten), nicht-plattenepithelialen NSCLC mit nachgewiesener primärer EGFR-Exon-20-Ins aktivierenden Mutation. 3. Vorliegen einer messbaren Erkrankung gemäß RECIST v1.1. 4. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS (Performance Status) Status von 0 oder 1. 5. Zustimmung einer genetischen Charakterisierung des Tumorstatus durch die erforderliche Tumorbiopsie vor der Behandlung (oder die Einreichung von äquivalenten Archivmaterial); Zustimmung der Entnahme von regelmäßigen Blutproben zur Analyse von Tumormutationen im Blut.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Der Patient muss über eine ausreichende Organ- und Knochenmarkfunktion verfügen, ohne dass innerhalb von 7 Tagen vor dem Datum der Laboruntersuchung eine Transfusion von roten Blutkörperchen oder Blutplättchen stattgefunden hat: • Hämoglobin ≥10 g/dL • Absolute Neutrophilenzahl ≥1.5x10^9/L, ohne Verwendung von Granulozyten-Koloniestimulationsfaktor innerhalb von 10 Tagen vor dem Testdatum • Thrombozyten ≥100x10^9/L • ALT und Aspartat-Aminotransferase ≤3× oberer Grenzwert des Normwerts • Gesamtbilirubin ≤1,5 x oberer Grenzwert des Normwerts (Patienten mit Gilbert-Syndrom können teilnehmen, wenn das konjugierte Bilirubin innerhalb der normalen Grenzen liegt) • Kreatinin-Clearance >50 mL/min, gemessen oder berechnet nach der Cockcroft-Gault Formel 7. Der Patient muss ein ICF unterzeichnen, in dem er bestätigt, dass er den Zweck der Studie verstanden hat und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. 8. Eine weibliche Patientin im gebärfähigen Alter muss beim Screening und innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Dosis der Studienbehandlung einen negativen Serum- oder Urinschwangerschaftstest vorweisen und sich mit weiteren Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests während der Studie einverstanden erklären. 9. Eine weibliche Patientin muss eine der folgenden Eigenschaften aufweisen: • Nicht im gebärfähigen Alter sein • Im gebärfähigen Alter und 2 Verhütungsmethoden anwenden, davon eine hochwirksame, anwenderunabhängige Methode. Die Patientin muss sich verpflichten, während der gesamten Studie und bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu verhüten. 10. Eine weibliche Patientin muss sich bereit erklären, während der Studie und bis zu 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis des Arzneimittels keine zum Zweck der künstlichen Befruchtung zu spenden, und zwar während der Studie und bis 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienbehandlung. 11. Ein männlicher Patient muss während der Studienlaufzeit und für mindestens 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienbehandlung ein Kondom tragen, wenn er eine Tätigkeit ausübt, bei der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ejakulat auf eine andere Person übertragen werden kann. Wenn der Patient vasektomiert ist, muss er dennoch ein Kondom (mit oder ohne Spermizid) verwenden, um die Übertragung von Exposition durch Ejakulation zu verhindern seine Partnerin ist nicht verpflichtet, zu verhüten. 12. Ein männlicher Patient, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist, muss sich verpflichten, ein Kondom mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen zu verwenden, und seine Partnerin muss außerdem eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden (d. h. nachweisliche Anwendung oraler, injizierter oder implantierter hormoneller Verhütungsmethoden; Einsetzen eines Intrauterinpessars oder eines intrauterinen Hormonfreisetzungssystems). 13. Ein männlicher Patient muss sich verpflichten, während der Studie und für mindestens 6 Monate nach Erhalt der Studiendosis kein Sperma zu Reproduktionszwecken zu spenden während der Studie und für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach Erhalt der letzten Dosis der Studienbehandlung 14. Der Patient muss bereit und in der Lage sein, die Verbote und Einschränkungen, die in diesem Protokoll aufgeführt sind, zu beachten. **Ausschlusskriterien:** 1. Erhalt einer vorherigen systemischen Behandlung für den fortgeschrittenen (lokal fortgeschrittenen oder metastasierten) Erkrankungszustand, mit Ausnahme von: • Einer vorangegangenen adjuvanten oder neoadjuvanten platinbasierten Chemotherapie, wenn sie mindestens 12 Monate vor der Unterzeichnung des ICF abgeschlossen wurde • Einer lokalen Strahlentherapie der Lunge, welche mindestens 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen sein muss. Palliative Bestrahlung an anderen Stellen muss mindestens 7 Tage vor der Randomisierung abgeschlossen sein. • Eine vorherige Monotherapie mit einem zugelassenen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) (d. h. Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib oder Osimertinib) als eine nicht standardmäßige Erstlinientherapie zur Behandlung von einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung ist erlaubt, wenn:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1) die Behandlungsdauer von 8 Wochen nicht überschritten hat; 2) das Fehlende - Erkrankungsansprechen (radiographisch) durch eine Zunahme der Tumorlast dokumentiert wurde; 3) assoziierte Toxizität sich zu Baseline zurückgebildet hat; und 4) der EGFR-TKI mindestens 2 Wochen oder 4 Halbwertszeiten vor der Randomisierung abgesetzt wurde, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. Eine vorherige Therapie mit experimentellen EGFR-TKI-Wirkstoffen, die auf Exon-20-Insertionsmutationen abzielen, einschließlich TAK788 oder Poziotinib, ist nicht zulässig. 2. Hinweise auf eine synchrone NSCLC-Erkrankung. 3. Unbehandelte Hirnmetastasen (außer mit definitiv behandelten, lokalen Metastasen, die klinisch stabil und asymptomatisch sind und wenn der Patient seit mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung keine Kortikosteroid-Behandlung erhalten hat). Wenn bei der Screeningbildgebung Hirnmetastasen diagnostiziert werden, kann der Patient nach der definitiven Behandlung erneut auf Eignung geprüft werden. 4. leptomeningeale Erkrankung in der Anamnese. 5. Rückenmarkskompression in der Anamnese, welche nicht endgültig durch eine Operation oder Bestrahlung behandelt wurde. 6. unkontrollierbare tumorbedingte Schmerzen (symptomatische Läsionen, die auf eine palliative Strahlentherapie ansprechen [z. B. Knochenmetastasen oder Metastasen, die eine Nerveneinklemmung verursachen] sollten vor dem Screening behandelt werden). 7. Medizinische Anamnese einer Interstitielle Lungenerkrankung (ILD), einschließlich medikamenteninduzierter ILD, oder Pneumonitis. 8. Aktive bösartige Erkrankung (d. h. eine laufende oder fortschreitende Erkrankung oder eine, die innerhalb der letzten 24 Monate fortschreitet oder eine Behandlungsänderung erfordert). Ausnahmen: • Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde, der als vollständig geheilt gilt. • Hautkrebs (Nicht-Melanom oder Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. • Nichtinvasiver Gebärmutterhalskrebs, der in den letzten 24 Monaten behandelt wurde und als vollständig geheilt ist.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Lokalisierter Prostatakrebs (N0M0): - mit einem Gleason-Score von 6, der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurden oder unbehandelt und unter Überwachung, - mit einem Gleason-Score von 3+4, der mehr als 6 Monate vor der vollständigen Untersuchung behandelt wurde, - oder lokalisierter Prostatakrebs in der Anamnese und Androgendeprivationstherapie und einer sehr geringen Risikoeinstufung bzgl. eines erneuten Auftretens. • Brustkrebs - adäquat behandeltes lobuläres Karzinom in situ oder duktales Karzinom in situ, - lokalisierter Brustkrebs in der Anamnese und antihormoneller Behandlung und ein sehr geringes Risiko für ein Wiederauftreten • Bösartiger Tumor, der als geheilt gilt und bei dem das Risiko eines erneuten Auftretens minimal ist. 9. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese, darunter unter anderem: • Diagnose einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von einem Monat vor der Randomisierung oder einer der folgenden Punkte innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung: Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, koronare/periphere Bypass-Transplantation oder ein akutes Koronarsyndrom. Klinisch nicht signifikante Thrombosen, wie nicht-obstruktive Katheter-assoziierte Gerinnsel, sind nicht auszuschließen. • Verlängertes korrigiertes QT-Intervall nach Fridericia (QTcF) >480 msec, klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen oder elektrophysiologische Erkrankungen (z. B. Platzierung eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators oder Vorhofflimmern mit unkontrollierter Frequenz) • Kongestive Herzinsuffizienz definiert als New York Heart Association (NYHA) Klasse III-IV oder Krankenhausaufenthalt wegen kongestiver Herzinsuffizienz (jede NYHA-Klasse) innerhalb von 6 Monaten vor dem ersten Studientag • Perikarditis/klinisch signifikanter Perikarderguss • Myokarditis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ausgangswert der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter der unteren Grenze des Normalbereichs, wie Bewertung durch ein Screening-Echokardiogramm oder einen Scan mit multigestützter Erfassung. 10. Vorliegen zum Zeitpunkt des Screening: • Positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) (Hepatitis-B-Virus [HBV]). • Positiver Hepatitis-C-Antikörper (Hepatitis-C-Virus [HCV]) (Anti-HCV) • Andere klinisch aktive infektiöse Lebererkrankungen. 11. Humane Immundefizienzvirus (HIV)-positiv und eines der folgenden Kriterien ist erfüllt: • Nicht unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (ART) • Wechsel der ART innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Untersuchung • Antiretrovirale Therapie, die die Behandlung im Rahmen der Studie beeinträchtigen könnte • CD4-Zahl <350 beim Screening • AIDS-definierende opportunistische Infektion innerhalb von 6 Monaten nach Beginn des Screenings • Nicht bereit, eine ART zu beginnen und >4 Wochen auf ART zu sein sowie eine HIV-Viruslast <400 Kopien/ml am Ende des 4 Wochen-Zeitraums (um sicherzustellen, dass die ART vertragen wird und HIV kontrolliert). 12. Leiden an einer unkontrollierten Krankheit, unter anderem: • Diabetes • Laufende oder aktive bakterielle Infektion • Aktive Blutungsdiathese • Beeinträchtigte Oxygenierung, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert • Psychiatrische Erkrankung/soziale Situation, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken würde. 13. Größeren chirurgischen Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (z. B. eine Vollnarkose) oder eine schwere traumatische Verletzung, keine vollständige Erholung von der Operation oder Planung einer Operation während des Studie. 14. Kontraindikation für die Verwendung von Carboplatin oder Pemetrexed. Überempfindlichkeit gegen Vitamin B12 oder Folsäure.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		15. Überempfindlichkeit gegen die Hilfsstoffe von Amivantamab. 16. Erhalt eines Lebendimpfstoff oder einen abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung. 17. Erhalt einer Prüfintervention innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung. 18. Schwangerschaft, Stillen oder Planung einer Schwangerschaft während der Studie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. 19. Kinderwunsch, während der Studie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. 20. Jegliche Erkrankung, bei der nach Ansicht des Prüfarztes eine Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder die die im Prüfplan vorgesehenen Untersuchungen verhindern, einschränken oder vereiteln könnten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie mit 131 Zentren in 25 Ländern: Australien, Brasilien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Polen, Portugal, Republik Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Screening-Phase:** Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. **Behandlungszyklus:** • Beginn der Studienbehandlung innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung (ab Zyklus 1 Tag 1) • Jeder Behandlungszyklus umfasst 21 Tage Interventionsarm A (Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed**)** bestehend aus einer Initialphase (1-4 Zyklen) und einer Erhaltungsphase (5+): **Interventionsphase (Zyklus 1-4):** **Pemetrexed** Pemetrexed (500 mg/m^2) wird einmal in Zyklus 1-4 an Tag 1 intravenös verabreicht. **Carboplatin** Carboplatin (5 mg/ml pro Minute (AUC 5) wird einmal in Zyklus 1-4 an Tag 1 intravenös verabreicht.

		Amivantamab Amivantamab wird intravenös nachfolgendem Schema verabreicht: • Zyklus 1: o 350 mg an Tag 1; o 1.050 mg (1.400 mg bei ≥80 kg) Tag 2; o 1.400 mg (1.750 mg bei ≥80 kg) Tag 8 und Tag 15 • Zyklus 2: o 1.400 mg (1.750 mg bei ≥80 kg) Tag 1 • Zyklus 3 & 4: o 1.750 mg (2.100 mg bei ≥80 kg) Tag 1 **Erhaltungsphase (ab Zyklus 5):** **Pemetrexed** Pemetrexed (500 mg/m^2) wird einmal in jedem Zyklus an Tag 1 intravenös verabreicht. **Amivantamab** Amivantamab (1.750 mg (2.100 mg bei ≥80 kg)) wird einmal in jedem Zyklus an Tag 1 intravenös verabreicht. <u>Kontrollarm B (Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed):</u> **Pemetrexed** Pemetrexed (500 mg/m^2) wird einmal täglich intravenös verabreicht, beginnend mit Zyklus 1, Tag 1 **Carboplatin** Carboplatin (5 mg/ml pro Minute (AUC 5) wird einmal täglich an Tag 1 der Zyklen 1-4 intravenös verabreicht **Optionale Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm (nur für Arm B):** **Amivantamab** Amivantamab wird intravenös verabreicht, beginnend mit Zyklus 1, Tag 1 • Zyklus 1: 1.400 mg i.v. (1.750 mg i.v. bei ≥80 kg) an Tag 1, 8, 15 • Zyklus 2: 1.400 mg i.v. (1.750 mg i.v. bei ≥80 kg) Tag 1 • Zyklus 3+: 1.750 mg i.v. (2100 mg i.v. bei ≥80 kg) Tag 1 **Follow-Up Phase:** Beginn mit Abbruch/ Beenden der Therapie andauernd bis zum Ende der Studie (letzte planmäßige Beurteilung der Studie, die im Zeitplan der Aktivitäten aufgeführt ist), bis zum Tod, bis zum Verlust des Follow-Ups oder bis zum Widerruf der Einwilligung, je nachdem, was zuerst eintritt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		In dieser Phase finden etwa alle 12 Wochen Kontrollbesuche (oder telefonischer Kontakt) statt. **OLE-Phase:** Die Teilnehmer erhalten die Möglichkeit, die Behandlung fortzusetzen. Beginnend nach der primären Wirksamkeitsanalyse, bis zur abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens. Die Patienten-berichteten Endpunkte (PROs) werden 1 Jahr lang nach Fortschreiten der Krankheit erhoben. Die Datenerhebung wird von alle 3 Monate auf alle 6 Monate reduziert. **LTE-Phase:** Die Teilnehmer erhalten die Möglichkeit, die Behandlung fortzusetzen. Beginnend nach abschließender Analyse des Gesamtüberlebens, bis zum Ende der Studie.
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 Carboplatin-Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin-Pemetrexed bei erwachsenen Patienten mit behandlungsnaivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Ins. **Sekundäre Zielkriterien:** • Objektive Ansprechrate (ORR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Gesamtüberleben • Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (TTST) • Progressionsfreies Überleben nach der ersten Folgetherapie (PFS2) • Zeit bis zur symptomatischen Progression (TTSP) • EORTC QLQ-C30 • PROMIS-PF • Verträglichkeit **Explorative Zielkriterien**: • Zeit bis zum Abbruch der Behandlung (TTD) • EQ-5D-5L
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Geplante Randomisierung von etwa 300 Patienten • Berechnung der Fallzahl unter Berücksichtigung von folgenden Annahmen: - Randomisierungsverhältnis 1:1 - Stratifizierung nach ECOG-Performance Status (0 oder 1), Hirnmetastasen in der Anamnese (ja oder nein) und vorherige EGFR-TKI-Behandlung (ja oder nein)
		• Insgesamt 200 PFS-Ereignisse bieten eine Power von etwa 90%, um ein Hazard Ratio (HR) von 0,625 zu ermitteln, das einer Verbesserung des medianen PFS um mindestens 3 Monate entspricht (5 Monate für die Chemotherapie und 8 Monate für die Kombination von Amivantamab mit Chemotherapie), und zwar mit einem Logrank-Test (zweiseitiges Alpha=0,05) • Unter der Annahme eines 15-monatigen Rekrutierungszeitraum wird erwartet, dass etwa 18 Monate nach der Randomisierung des ersten Teilnehmers in der Studie 200 PFS-Ereignisse auftreten werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die finale Analyse erfolgt, sobald etwa 200 PFS-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen eingetreten sind. **Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung:** Die Studienbehandlung wurde bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse abgebrochen: • Der Teilnehmer zieht sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurück • Der Prüfer ist der Ansicht, dass es aus Gründen der Sicherheit oder Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse) aus Sicherheits- oder Verträglichkeitsgründen (z. B. unerwünschte Ereignisse) im besten Interesse des Teilnehmers ist, die Studienbehandlung abzubrechen • Die Teilnehmerin wird schwanger • Nichteinhaltung der Verabreichung der Studienbehandlung • Dokumentierte radiologische (RECIST v1.1) Krankheitsprogression durch das BICR (außer während der OLE- und LTE-Phasen, in denen die Beurteilung durch den Prüfarzt erfolgt), es sei denn, die Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus wurde vom medizinischen Monitor genehmigt. Eine Unterbrechung der Behandlung bei Fortschreiten der Krankheit aufgrund einer lokalen Beurteilung vor der Bestätigung durch das BICR sollte mit dem medizinischen Monitor besprochen werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Allgemeine oder spezifische Veränderungen im Zustand des Teilnehmers, die ihn nach dem Urteil des Prüfarztes für eine weitere Behandlung unannehmbar machen • Der Teilnehmer erhält eine gleichzeitige (nicht im Protokoll vorgesehene) Krebsbehandlung **Ausschluss von der Studie** Ein Proband wird automatisch aus der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Gründe vorliegt: • Lost to follow-up • Widerrufen der Einverständniserklärung • Beendigung der Studie durch den Sponsor
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem durch Interactive Web Response System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einem von 2 Behandlungsarmen (Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) auf der Grundlage eines computergenerierten Randomisierungsplans der vor der Studie unter der Aufsicht des Sponsors erstellt wurde, zugeteilt. Die Patienten wurden mittels permutierter Blockrandomisierung zugeteilt und stratifiziert nach: • ECOG-Performance Status (0 oder 1) • Hirnmetastasen in der Anamnese (ja oder nein) • vorherige EGFR-TKI-Behandlung (ja oder nein)
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
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?	Die Randomisierung erfolgt mithilfe eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS), welches die Gruppierung zuweist

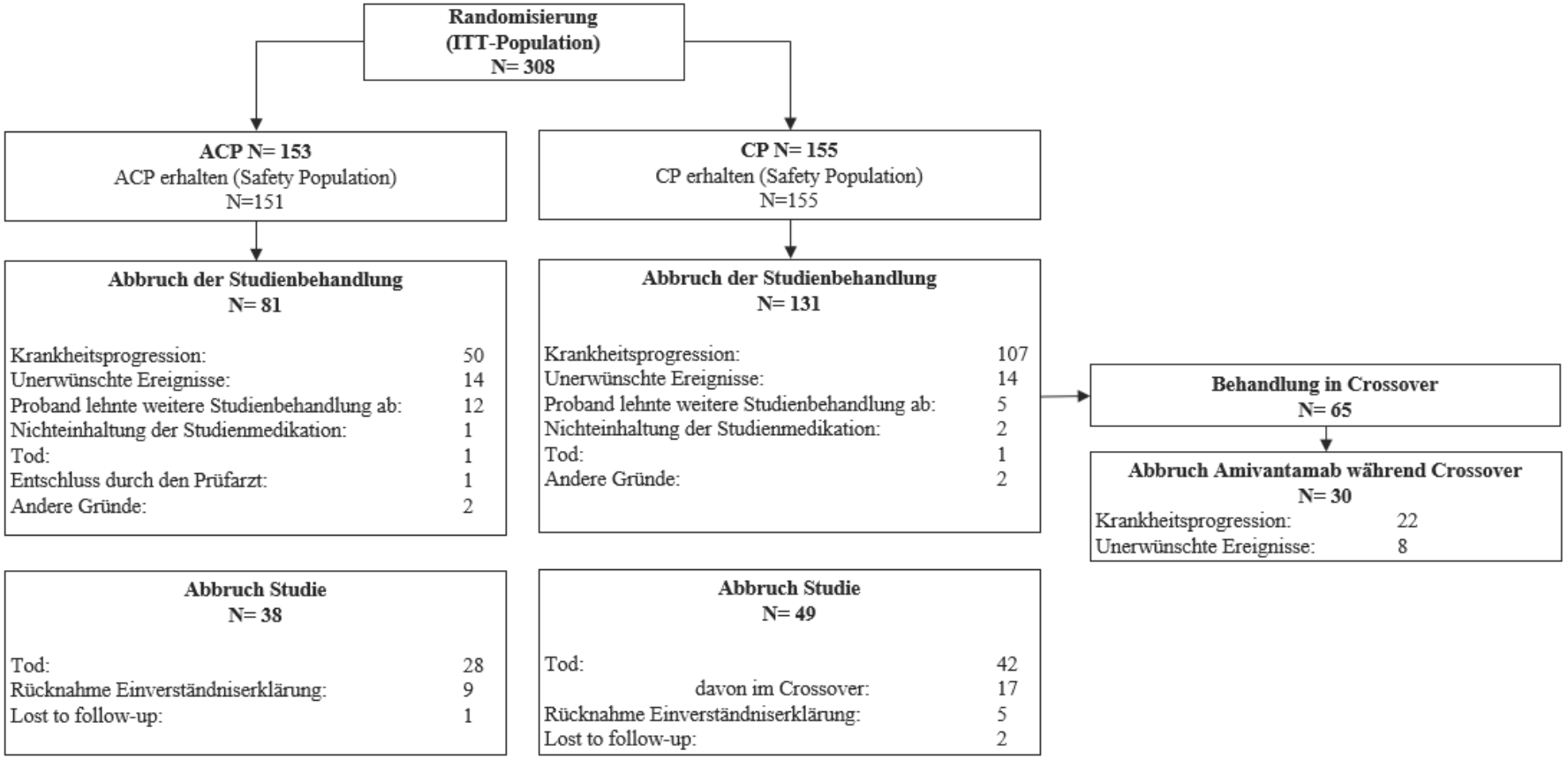
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	entfällt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Hypothesentests und die 95% Konfidenzintervalle (KI) werden 2-seitig durchgeführt **Analyse des primären Endpunkts (PFS):** • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wird mit dem Full Analysis Set (ITT) analysiert. • Der Log-Rank-Test wird stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 oder 1), vorherige EGFR-TKI-Behandlung (ja oder nein) und Hirnmetastasen in der Anamnese (ja oder nein) durchgeführt. • Die HR für das PFS wurde zusammen mit den 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Modells berechnet, wobei dieselben Stratifikationsfaktoren wie beim Log-Rank-Test verwendet wurden. **Analyse der sekundären Endpunkte:** • *Gesamtüberleben:* Analysiert nach der gleichen Methodik und dem gleichen Modell wie bei PFS. Durchgeführt zu 2 Zeitpunkten (zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS und etwa 48 Monate nachdem der erste Teilnehmer randomisiert wurde). • *Objektive Ansprechrate (ORR):* Analysiert anhand eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 oder 1), vorherige EGFR-TKI-Behandlung (ja oder nein) und Hirnmetastasen in der Anamnese (ja oder nein). Die Ergebnisse wurden in Form eines Odds Ratio zusammen mit den zugehörigen 95%-Konfidenz-intervallen Intervallen. • *Dauer des Ansprechens (DOR):* Ein Kaplan-Meier-Diagramm und der Median der DOR mit 95% Konfidenzintervall (berechnet aus Kaplan-Meier-Schätzung), aufgeschlüsselt nach Behandlungsgruppe. • *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (TTST):* Analysiert nach der gleichen Methodik wie bei der Analyse des PFS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• *Progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie (PFS2):* Analysiert nach der gleichen Methodik wie bei der Analyse des PFS • *Zeit bis zur symptomatischen Progression (TTSP):* Analysiert nach der gleichen Methodik wie bei der Analyse des PFS • *EORTC QLQ-C30:* Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Gesamtergebnisses und der einzelnen Skalen mittels Kaplan-Meier-Methode und stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Die Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert im Laufe der Zeit wird mit Hilfe der MMRM-Analyse (Mixed Effect Model Repeat Measurement) bewertet. Die Verbesserungsrate wird anhand einer stratifizierten logistischen Regression mit der Behandlung als Faktor analysiert. • *PROMIS-PF:* Compliance-Raten zu jedem Zeitpunkt. Veränderungen vom Ausgangswert über die Zeit für T-Score bewertet mit MMRM-Analyse basierend auf REML. Zeit bis zur Symptomverschlechterung beim T-Score wird mit ähnlichen Methoden analysiert wie die der Analyse des PFS. **Analyse der explorativen Zielkriterien:** • *Zeit bis zum Abbruch der Behandlung (TTD):* Analysiert nach der gleichen Methodik wie bei der Analyse des PFS • *EQ-5D-5L:* Die Compliance-Raten für das Ausfüllen des EQ-5D-5L werden auf der Grundlage der Anzahl der tatsächlich eingegangenen Bewertungen gegenüber der erwarteten Anzahl ermittelt. Es werden deskriptive Statistiken für die VAS und den Nutzwert zu Beginn und bei jedem Besuch für den absoluten Wert und für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert berichtet. Die Veränderung der VAS und des Nutzens im Vergleich zum Ausgangswert im Laufe der Zeit wird mit MMRM in ähnlicher Weise wie die EORTC QLQ-C30-Messungen analysiert. **Analyse der Sicherheit:** • Analyse auf Basis aller Patienten die mindestens eine Dosis der erhalten haben (Sicherheitsanalyseset). Die Ergebnisse des Arms mit optionaler Folgetherapie mit Amivantamab im Kontrollarm werden separat dargestellt. • Für alle kontinuierlichen Sicherheitsvariablen umfasst die deskriptive Statistik nach Behandlungsgruppe: N, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die kategorischen Variablen werden unter Verwendung von Häufigkeitsangaben und Prozentsätzen 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 • Hirnmetastasen in der Anamnese: ja, nein • ECOG-Performance Status: 0, 1 • Vorherige EGFR-TKI-Behandlung: ja, nein • Aktuell oder in Vergangenheit Raucher: 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	a) Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed: n=153; Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed: n=155 b) Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed: n=151; Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed: n=155 c) Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed: n=151; Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed: n=155
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Behandlungsarm Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed** Abbruch der Behandlung: n=81 • Krankheitsprogression: n=50 • Unerwünschte Ereignisse: n=14 • Ablehnung weiterer Studienbehandlung durch Probanden: n=12 • Entschluss durch den Prüfarzt: n= 1 • Nichteinhaltung der Studienmedikation: n=1 • Tod: n=1 • Andere: n=2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsarm CP Abbruch der Behandlung: n=131 • Krankheitsprogression: n=107 • Unerwünschte Ereignisse: n=14 • Ablehnung weiterer Studienbehandlung durch Probanden: n=5 • Nichteinhaltung der Studienmedikation: n=2 • Tod: n=1 • Andere: n=2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Studienbeginn:** 02. Dezember 2020 (Datum, an dem der erste Teilnehmer gescreent wurde) **Primärer Datenschnitt:** 03. Mai 2021 **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.



Anhang 4-E Abbildung 4-114: Patientenfluss der Studie PAPILLON

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 4-120: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PAPILLON

Studie: PAPILLON

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PAPILLON (47)	A
Studienbericht PAPILLON (13)	B
Studienregistereintrag PAPILLON clinicaltrials.gov (62)	C
Statistischer Analyseplan PAPILLON (21)	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

Bei der Studie PAPILLON handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B

In der Studie PAPILLON 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 ECOG-Leistungsstatus (0 oder 1), Hirnmetastasen in der Anamnese (ja oder nein) und vorherige EGFR-TKI-Behandlung (ja oder nein). Die Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis in den Studienarm A (Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed) und Arm B (Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) 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 PAPILLON handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Patienten sind demnach nicht 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 offene Studiendesign für Amivantamab aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf den Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie PAPILLON ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) eingesetzt und auf die Randomisierung auf Basis eines IWRS durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie PAPILLON handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Patienten sind demnach nicht 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 offene Studiendesign für Amivantamab aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf den Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird in der Studie PAPILLON ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) eingesetzt und auf die Randomisierung auf Basis eines IWRS durchgeführt.

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 PAPILLON keinen Hinweis auf 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 PAPILLON 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:

Bei der Studie PAPILLON handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war verdeckt. Die Randomisierung erfolget mittels zufällig permutierter Blöcke in einem 1:1-Verhältnis und wurde nach dem ECOG-Leistungsstatus (0 oder 1), Hirnmetastasen in der Anamnese (ja oder nein) und vorherige EGFR-TKI-Behandlung (ja oder nein) stratifiziert.
Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Für den Die Endpunkte Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben erfolgte jedoch zusätzlich eine verblindete Bewertung durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC). Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie PAPILLON 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

Die Endpunkterheber waren nicht 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:
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 auf 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:

Bei der Studie PAPILLON handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung 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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
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 auf 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:

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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 Prüfärzte erhobenen 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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
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 auf 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. 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: PROMIS-PF-8c

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
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 auf 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Die Konstruktvalidität des Instruments PROMIS-PF 8c wird erstmalig in der vorliegenden Studie PAPILLON untersucht. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PROMIS-PF 8c 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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
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 auf 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. 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: 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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
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 auf 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. 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

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety Population beträgt zwei Patienten im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (1,3%) und keinen Patienten im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (0%). 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 auf 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**

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**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden unverblindet erhoben. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE bzw. IWCLL 2008 Kriterien, woraus sie anschließend in MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety Population beträgt zwei Patienten im Arm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (1,3%) und keinen Patienten im Arm mit Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (0%). 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.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, kann eine informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen. Therapieabbrüche infolge von Unerwünschten Ereignissen konkurrieren mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie. In beiden Studienarmen haben bereits nahezu alle Studienteilnehmer Jegliche unerwünschten Ereignisse erfahren (Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed-Arm: 100,0 Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed-Arm: 98,1%). Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt Jegliche unerwünschten Ereignisse als unwahrscheinlich angesehen werden. Für die Endpunkte Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist im Kontrollarm ein großer Teil der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie PAPILLON für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern im Interventionsarm (Mediane Behandlungsdauer: 10,7 Monate) und im Kontrollarm (Mediane Behandlungsdauer: 7,7 Monate) wird ein Vergleich durch zeitadjustierte Analysen zwischen den beiden Armen hinsichtlich der Verträglichkeit vorgenommen.

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren 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:
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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein** **Allgemeine Ansprechrate**

☒ **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 Ansprechrate**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Dauer des Ansprechens**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt Tumoransprechen werden unverblindet erhoben. Dennoch wurden die erhobenen Daten zum Tumoransprechen zusätzlich durch ein IRC beurteilt. 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 Tumoransprechen nach Beurteilung durch ein IRC als niedrig anzusehen ist.

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 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:
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 auf 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:

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. 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. 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: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die erhobenen Daten zum progressionsfreien Überleben 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:
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 auf 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:

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden unverblindet erhoben. Die erhobenen Daten zum progressionsfreien Überleben wurden zusätzlich durch ein IRC beurteilt. 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 progressionsfreies Überleben nach Beurteilung durch ein IRC als niedrig anzusehen ist.

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 nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
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 auf 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. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie wird durch die Prüfärzte berichtet (INV). Es erfolgt keine Evaluierung durch ein Independent Review Committee. Es kann bei der INV-Analyse nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes durch die unverblindete Erhebung vorliegt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PAPILLON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie werden unverblindet erhoben. 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. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie wird durch die Prüfärzte berichtet (INV). Es erfolgt keine Evaluierung durch ein Independent Review Committee. Es kann bei der INV-Analyse nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes durch die unverblindete Erhebung vorliegt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie als hoch angesehen.

Anhang 4-F Tabelle 4-121: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

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:

_____

_____

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) für die ITT-Population

In diesem Anhang 4-G werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.3 präsentierten 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.

Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis erfolgen in der Zeiteinheit Monate. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Die Darstellung bezieht sich auf den ersten Datenschnitt.

Alle in Anhang 4-G dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenzen (66).

Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Gesamtüberleben* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	
	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	28/153 (18,3%)	NA [NA; NA]	42/155 (27,1%)	24,38 [22,08; NA]	0,72 [0,44; 1,17] p=0,1794	0,1775
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,8167						
< 65	17/97 (17,5%)	NA [NA; NA]	21/92 (22,8%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,38; 1,35] p=0,2997	0,2979
≥ 65	11/56 (19,6%)	NA [18,63; NA]	21/63 (33,3%)	22,31 [18,37; 25,50]	0,65 [0,31; 1,36] p=0,2538	0,2503
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,1604						
< 75	25/141 (17,7%)	NA [NA; NA]	40/140 (28,6%)	24,38 [22,08; NA]	0,61 [0,37; 1,00] p=0,0504	0,0480
≥ 75	3/12 (25,0%)	NA [4,27; NA]	2/15 (13,3%)	NA [11,07; NA]	2,13 [0,35; 12,76] p=0,4082	0,3971

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	
	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=0,0147						
Männlich	20/68 (29,4%)	NA [15,21; NA]	16/62 (25,8%)	24,38 [18,37; NA]	1,23 [0,63; 2,40] p=0,5482	0,5475
Weiblich	8/85 (9,4%)	NA [NA; NA]	26/93 (28,0%)	NA [20,11; NA]	0,33 [0,15; 0,73] p=0,0063	0,0041
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,0906						
< 80	23/132 (17,4%)	NA [NA; NA]	38/128 (29,7%)	24,38 [20,11; NA]	0,58 [0,34; 0,97] p=0,0372	0,0348
≥ 80	5/21 (23,8%)	NA [13,96; NA]	4/27 (14,8%)	25,50 [22,31; NA]	2,39 [0,56; 10,33] p=0,2416	0,2282
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,1333						
0	5/59 (8,5%)	NA [NA; NA]	13/58 (22,4%)	25,50 [NA; NA]	0,37 [0,13; 1,04] p=0,0598	0,0498
1	23/94 (24,5%)	NA [NA; NA]	29/97 (29,9%)	22,31 [18,37; NA]	0,86 [0,50; 1,49] p=0,5989	0,5984

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	
	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=0,4598						
Nein	19/117 (16,2%)	NA [NA; NA]	30/117 (25,6%)	24,38 [22,31; NA]	0,60 [0,34; 1,07] p=0,0863	0,0830
Ja	9/36 (25,0%)	NA [15,05; NA]	12/38 (31,6%)	22,08 [15,31; NA]	0,89 [0,37; 2,13] p=0,7972	0,7971
Gesamtüberleben, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0945						
Nein	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]	24/91 (26,4%)	24,38 [22,31; NA]	0,44 [0,22; 0,90] p=0,0246	0,0207
Ja	17/65 (26,2%)	NA [15,21; NA]	18/64 (28,1%)	25,50 [17,51; NA]	1,05 [0,54; 2,06] p=0,8893	0,8893
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,8712						
Asiatisch	15/97 (15,5%)	NA [NA; NA]	23/89 (25,8%)	24,38 [22,08; NA]	0,65 [0,34; 1,25] p=0,1927	0,1893
Nicht asiatisch	11/53 (20,8%)	NA [16,85; NA]	19/62 (30,6%)	17,51 [14,16; NA]	0,60 [0,28; 1,26] p=0,1756	0,1709

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**	
	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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed 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: (66)						

Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Zeit bis zur symptomatischen Progression* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	
	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	32/153 (20,9%)	NA [22,83; NA]	51/155 (32,9%)	NA [19,58; NA]	0,60 [0,38; 0,93] p=0,0234	0,0218
Zeit bis zur symptomatischen Progression[e], Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,6000						
< 65	21/97 (21,6%)	NA [22,83; NA]	27/92 (29,3%)	NA [20,07; NA]	0,64 [0,36; 1,13] p=0,1199	0,1162
≥ 65	11/56 (19,6%)	NA [NA; NA]	24/63 (38,1%)	19,58 [11,34; NA]	0,50 [0,24; 1,02] p=0,0565	0,0514
Zeit bis zur symptomatischen Progression[e], Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,8179						
< 75	30/141 (21,3%)	NA [22,83; NA]	47/140 (33,6%)	NA [19,58; NA]	0,56 [0,36; 0,89] p=0,0146	0,0132
≥ 75	2/12 (16,7%)	NA [3,19; NA]	4/15 (26,7%)	NA [9,40; NA]	0,78 [0,14; 4,31] p=0,7796	0,7791

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	
	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: Geschlecht, Interaktion:p=0,6755						
Männlich	16/68 (23,5%)	NA [22,83; NA]	22/62 (35,5%)	NA [11,47; NA]	0,64 [0,34; 1,22] p=0,1716	0,1676
Weiblich	16/85 (18,8%)	NA [NA; NA]	29/93 (31,2%)	NA [20,07; NA]	0,53 [0,29; 0,98] p=0,0417	0,0381
Zeit bis zur symptomatischen Progression[e], Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,5601						
< 80	26/132 (19,7%)	NA [22,83; NA]	42/128 (32,8%)	NA [20,07; NA]	0,55 [0,34; 0,89] p=0,0160	0,0143
≥ 80	6/21 (28,6%)	NA [9,27; NA]	9/27 (33,3%)	19,58 [8,71; NA]	0,77 [0,27; 2,17] p=0,6234	0,6219
Zeit bis zur symptomatischen Progression[e], Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,3787						
0	13/59 (22,0%)	NA [NA; NA]	15/58 (25,9%)	NA [19,58; NA]	0,76 [0,36; 1,60] p=0,4702	0,4686
1	19/94 (20,2%)	NA [22,83; NA]	36/97 (37,1%)	NA [11,34; NA]	0,51 [0,29; 0,89] p=0,0173	0,0151

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	
	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: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,5262						
Nein	22/117 (18,8%)	NA [22,83; NA]	37/117 (31,6%)	NA [19,58; NA]	0,53 [0,31; 0,90] p=0,0195	0,0175
Ja	10/36 (27,8%)	NA [15,11; NA]	14/38 (36,8%)	20,07 [9,89; NA]	0,74 [0,33; 1,66] p=0,4633	0,4608
Zeit bis zur symptomatischen Progression[e], Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,2387						
Nein	15/88 (17,0%)	NA [22,83; NA]	29/91 (31,9%)	NA [17,38; NA]	0,45 [0,24; 0,83] p=0,0113	0,0092
Ja	17/65 (26,2%)	NA [NA; NA]	22/64 (34,4%)	20,07 [11,60; NA]	0,76 [0,40; 1,43] p=0,3967	0,3947
Zeit bis zur symptomatischen Progression[e], Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,8861						
Asiatisch	16/97 (16,5%)	NA [22,83; NA]	26/89 (29,2%)	NA [19,58; NA]	0,52 [0,28; 0,98] p=0,0418	0,0383
Nicht asiatisch	13/53 (24,5%)	NA [14,75; NA]	23/62 (37,1%)	20,07 [9,43; NA]	0,57 [0,29; 1,13] p=0,1046	0,0997

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	
	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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed 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: (66)						

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Appetitlosigkeit, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	78/153 (51,0%)	6,04 [2,99; 14,09]	92/155 (59,4%)	5,88 [4,40; 8,84]	0,71 [0,45; 1,11] p=0,1360	0,86 [0,70; 1,05] p=0,1361	-8,40% [-19,40%; 2,60%] p=0,1327	0,95 [0,70; 1,28] p=0,7317
Appetitlosigkeit, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0761								
< 65	48/97 (49,5%)	8,61 [3,38; NA]	56/92 (60,9%)	5,06 [3,15; 8,84]	0,63 [0,35; 1,12] p=0,1168	0,81 [0,63; 1,05] p=0,1176	-11,40% [-25,50%; 2,70%] p=0,1132	0,75 [0,51; 1,10] p=0,1391
≥ 65	30/56 (53,6%)	2,83 [1,48; 14,42]	36/63 (57,1%)	7,00 [3,81; 17,71]	0,86 [0,42; 1,79] p=0,6968	0,94 [0,68; 1,30] p=0,6965	-3,60% [-21,50%; 14,30%] p=0,6955	1,34 [0,82; 2,17] p=0,2415
Appetitlosigkeit, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0190								
< 75	70/141 (49,6%)	8,61 [3,29; 14,42]	84/140 (60,0%)	5,75 [4,34; 8,84]	0,66 [0,41; 1,05] p=0,0817	0,83 [0,67; 1,02] p=0,0832	-10,40% [-21,90%; 1,20%] p=0,0795	0,84 [0,61; 1,15] p=0,2825
≥ 75	8/12 (66,7%)	1,59 [1,41; 2,86]	8/15 (53,3%)	14,52 [2,83; NA]	1,75 [0,36; 8,42] p=0,4917	1,25 [0,67; 2,32] p=0,4804	13,30% [-23,40%; 50,10%] p=0,4767	2,94 [1,08; 8,02] p=0,0346

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Appetitlosigkeit, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,0447								
Männlich	39/68 (57,4%)	5,95 [2,83; 11,37]	32/62 (51,6%)	8,64 [4,76; 18,07]	1,26 [0,63; 2,52] p=0,5131	1,11 [0,81; 1,52] p=0,5136	5,70% [-11,40%; 22,90%] p=0,5110	1,34 [0,84; 2,14] p=0,2245
Weiblich	39/85 (45,9%)	14,42 [2,89; NA]	60/93 (64,5%)	4,70 [3,06; 8,12]	0,47 [0,26; 0,85] p=0,0127	0,71 [0,54; 0,94] p=0,0154	-18,60% [-33,00%; -4,30%] p=0,0111	0,71 [0,48; 1,07] p=0,1039
Appetitlosigkeit, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,8081								
< 80	68/132 (51,5%)	7,20 [2,86; 14,09]	77/128 (60,2%)	5,75 [3,81; 8,84]	0,70 [0,43; 1,15] p=0,1616	0,86 [0,69; 1,06] p=0,1621	-8,60% [-20,70%; 3,40%] p=0,1590	0,91 [0,65; 1,26] p=0,5580
≥ 80	10/21 (47,6%)	3,83 [1,68; NA]	15/27 (55,6%)	7,00 [2,83; NA]	0,73 [0,23; 2,28] p=0,5890	0,86 [0,49; 1,50] p=0,5904	-7,90% [-36,40%; 20,50%] p=0,5841	1,06 [0,47; 2,36] p=0,8924
Appetitlosigkeit, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,5346								
0	30/59 (50,8%)	11,27 [2,76; NA]	35/58 (60,3%)	5,62 [3,06; 10,68]	0,68 [0,33; 1,42] p=0,3034	0,84 [0,61; 1,17] p=0,3036	-9,50% [-27,40%; 8,40%] p=0,2990	0,83 [0,51; 1,36] p=0,4668
1	48/94 (51,1%)	5,95 [2,86; 13,11]	57/97 (58,8%)	6,28 [4,34; 11,47]	0,73 [0,41; 1,30] p=0,2862	0,87 [0,67; 1,13] p=0,2874	-7,70% [-21,80%; 6,40%] p=0,2836	1,01 [0,69; 1,48] p=0,9625

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Appetitlosigkeit, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9375								
Nein	58/117 (49,6%)	8,61 [2,99; NA]	66/117 (56,4%)	6,31 [4,70; 11,30]	0,76 [0,45; 1,27] p=0,2958	0,88 [0,69; 1,12] p=0,2962	-6,80% [-19,60%; 5,90%] p=0,2936	0,93 [0,66; 1,33] p=0,6996
Ja	20/36 (55,6%)	3,38 [1,48; 11,27]	26/38 (68,4%)	3,15 [1,68; 8,12]	0,58 [0,22; 1,49] p=0,2573	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2612	-12,90% [-34,80%; 9,10%] p=0,2507	0,94 [0,53; 1,70] p=0,8504
Appetitlosigkeit, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,6888								
Nein	42/88 (47,7%)	7,66 [2,92; NA]	50/91 (54,9%)	7,06 [4,17; 11,73]	0,75 [0,42; 1,35] p=0,3354	0,87 [0,65; 1,16] p=0,3363	-7,20% [-21,80%; 7,40%] p=0,3328	0,90 [0,60; 1,36] p=0,6172
Ja	36/65 (55,4%)	5,68 [2,07; 13,47]	42/64 (65,6%)	5,58 [3,06; 8,64]	0,65 [0,32; 1,32] p=0,2361	0,84 [0,64; 1,12] p=0,2369	-10,20% [-27,00%; 6,50%] p=0,2315	1,01 [0,64; 1,57] p=0,9765
Appetitlosigkeit, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,5390								
Asiatisch	49/97 (50,5%)	11,27 [3,29; NA]	54/89 (60,7%)	6,11 [3,29; 11,47]	0,66 [0,37; 1,19] p=0,1650	0,83 [0,64; 1,08] p=0,1646	-10,20% [-24,40%; 4,10%] p=0,1612	0,87 [0,59; 1,28] p=0,4781
Nicht asiatisch	27/53 (50,9%)	3,10 [1,54; NA]	35/62 (56,5%)	5,75 [3,09; 8,84]	0,80 [0,38; 1,67] p=0,5565	0,90 [0,64; 1,27] p=0,5573	-5,50% [-23,80%; 12,80%] p=0,5544	1,06 [0,64; 1,75] p=0,8198

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: 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: (66)							

Anhang 4-G Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Diarrhoe, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	45/153 (29,4%)	NA [16,23; NA]	60/155 (38,7%)	15,28 [12,06; NA]	0,66 [0,41; 1,07] p=0,0934	0,76 [0,56; 1,05] p=0,0941	-9,10% [-19,60%; 1,40%] p=0,0900	0,71 [0,48; 1,06] p=0,0930
Diarrhoe, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,7844								
< 65	29/97 (29,9%)	NA [13,90; NA]	35/92 (38,0%)	NA [7,59; NA]	0,69 [0,38; 1,27] p=0,2381	0,79 [0,53; 1,17] p=0,2390	-8,10% [-21,60%; 5,30%] p=0,2358	0,68 [0,41; 1,11] p=0,1250
≥ 65	16/56 (28,6%)	NA [16,92; NA]	25/63 (39,7%)	14,95 [11,79; NA]	0,61 [0,28; 1,31] p=0,2049	0,72 [0,43; 1,20] p=0,2103	-11,10% [-28,00%; 5,80%] p=0,1978	0,74 [0,40; 1,40] p=0,3574
Diarrhoe, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,8694								
< 75	41/141 (29,1%)	NA [16,23; NA]	52/140 (37,1%)	16,16 [12,45; NA]	0,69 [0,42; 1,14] p=0,1516	0,78 [0,56; 1,09] p=0,1533	-8,10% [-19,00%; 2,90%] p=0,1494	0,72 [0,47; 1,08] p=0,1099
≥ 75	4/12 (33,3%)	NA [1,58; NA]	8/15 (53,3%)	8,38 [3,09; NA]	0,44 [0,09; 2,11] p=0,3078	0,63 [0,25; 1,58] p=0,3217	-20,00% [-56,70%; 16,70%] p=0,2858	0,86 [0,26; 2,87] p=0,8103

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Diarrhoe, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,7002								
Männlich	19/68 (27,9%)	NA [15,70; NA]	23/62 (37,1%)	16,16 [9,20; NA]	0,66 [0,31; 1,38] p=0,2667	0,75 [0,46; 1,24] p=0,2673	-9,20% [-25,20%; 6,90%] p=0,2642	0,79 [0,43; 1,44] p=0,4350
Weiblich	26/85 (30,6%)	NA [16,23; NA]	37/93 (39,8%)	15,28 [11,07; NA]	0,67 [0,36; 1,24] p=0,2012	0,77 [0,51; 1,15] p=0,2047	-9,20% [-23,20%; 4,80%] p=0,1967	0,66 [0,40; 1,08] p=0,0992
Diarrhoe, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,4127								
< 80	40/132 (30,3%)	NA [16,23; NA]	47/128 (36,7%)	15,28 [12,06; NA]	0,75 [0,45; 1,26] p=0,2740	0,82 [0,58; 1,17] p=0,2745	-6,40% [-17,90%; 5,00%] p=0,2723	0,77 [0,50; 1,17] p=0,2242
≥ 80	5/21 (23,8%)	NA [9,04; NA]	13/27 (48,1%)	9,20 [5,91; NA]	0,34 [0,10; 1,18] p=0,0873	0,49 [0,21; 1,17] p=0,1083	-24,30% [-50,60%; 1,90%] p=0,0688	0,44 [0,16; 1,25] p=0,1241
Diarrhoe, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,6086								
0	17/59 (28,8%)	NA [15,70; NA]	24/58 (41,4%)	15,28 [6,96; NA]	0,57 [0,27; 1,24] p=0,1561	0,70 [0,42; 1,15] p=0,1598	-12,60% [-29,70%; 4,60%] p=0,1510	0,64 [0,34; 1,18] p=0,1528
1	28/94 (29,8%)	NA [13,90; NA]	36/97 (37,1%)	14,95 [11,07; NA]	0,72 [0,39; 1,31] p=0,2848	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2864	-7,30% [-20,70%; 6,00%] p=0,2817	0,77 [0,47; 1,26] p=0,3019

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Diarrhoe, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9617								
Nein	32/117 (27,4%)	NA [16,92; NA]	41/117 (35,0%)	NA [12,71; NA]	0,70 [0,40; 1,22] p=0,2051	0,78 [0,53; 1,15] p=0,2068	-7,70% [-19,50%; 4,10%] p=0,2025	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1665
Ja	13/36 (36,1%)	16,23 [6,31; NA]	19/38 (50,0%)	11,79 [5,03; NA]	0,56 [0,22; 1,43] p=0,2312	0,72 [0,42; 1,24] p=0,2362	-13,90% [-36,20%; 8,40%] p=0,2229	0,70 [0,35; 1,43] p=0,3329
Diarrhoe, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,3103								
Nein	28/88 (31,8%)	NA [15,70; NA]	31/91 (34,1%)	NA [11,79; NA]	0,90 [0,48; 1,69] p=0,7498	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7493	-2,20% [-16,00%; 11,50%] p=0,7490	0,83 [0,50; 1,39] p=0,4747
Ja	17/65 (26,2%)	NA [13,90; NA]	29/64 (45,3%)	12,71 [5,58; NA]	0,43 [0,20; 0,90] p=0,0237	0,58 [0,35; 0,94] p=0,0277	-19,20% [-35,40%; -2,90%] p=0,0206	0,57 [0,31; 1,04] p=0,0658
Diarrhoe, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,4840								
Asiatisch	28/97 (28,9%)	NA [16,92; NA]	31/89 (34,8%)	NA [12,71; NA]	0,76 [0,41; 1,41] p=0,3838	0,83 [0,54; 1,26] p=0,3833	-6,00% [-19,40%; 7,40%] p=0,3825	0,80 [0,48; 1,34] p=0,4011
Nicht asiatisch	16/53 (30,2%)	NA [9,04; NA]	27/62 (43,5%)	12,45 [5,65; NA]	0,56 [0,26; 1,21] p=0,1417	0,69 [0,42; 1,14] p=0,1492	-13,40% [-30,80%; 4,10%] p=0,1338	0,60 [0,32; 1,12] p=0,1101

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Dyspnoe, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	65/153 (42,5%)	13,04 [9,53; 23,79]	86/155 (55,5%)	7,46 [5,06; 10,71]	0,59 [0,37; 0,93] p=0,0224	0,77 [0,61; 0,96] p=0,0235	-13,00% [-24,10%; -2,00%] p=0,0207	0,71 [0,52; 0,99] p=0,0440
Dyspnoe, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,2062								
< 65	39/97 (40,2%)	23,79 [9,56; 23,79]	51/92 (55,4%)	7,33 [4,76; 11,56]	0,54 [0,30; 0,96] p=0,0366	0,72 [0,54; 0,98] p=0,0384	-15,20% [-29,30%; -1,10%] p=0,0341	0,60 [0,40; 0,92] p=0,0192
≥ 65	26/56 (46,4%)	13,04 [4,27; NA]	35/63 (55,6%)	7,46 [4,24; 19,35]	0,69 [0,34; 1,43] p=0,3222	0,84 [0,58; 1,20] p=0,3254	-9,10% [-27,00%; 8,80%] p=0,3182	0,92 [0,55; 1,53] p=0,7557
Dyspnoe, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,5516								
< 75	60/141 (42,6%)	13,11 [7,26; 23,79]	77/140 (55,0%)	7,33 [4,76; 11,56]	0,61 [0,38; 0,97] p=0,0372	0,77 [0,61; 0,99] p=0,0388	-12,40% [-24,00%; -0,80%] p=0,0354	0,69 [0,49; 0,97] p=0,0328
≥ 75	5/12 (41,7%)	13,04 [1,45; NA]	9/15 (60,0%)	7,46 [3,52; NA]	0,48 [0,10; 2,23] p=0,3525	0,69 [0,32; 1,52] p=0,3636	-18,30% [-55,70%; 19,00%] p=0,3356	1,00 [0,34; 3,01] p=0,9962

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Dyspnoe, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,6506								
Männlich	30/68 (44,1%)	12,26 [5,62; 23,79]	38/62 (61,3%)	6,31 [4,34; 11,56]	0,50 [0,25; 1,00] p=0,0511	0,72 [0,52; 1,00] p=0,0528	-17,20% [-34,10%; -0,30%] p=0,0467	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0625
Weiblich	35/85 (41,2%)	NA [4,57; NA]	48/93 (51,6%)	8,67 [4,76; 12,45]	0,66 [0,36; 1,19] p=0,1645	0,80 [0,58; 1,10] p=0,1683	-10,40% [-25,00%; 4,10%] p=0,1607	0,78 [0,50; 1,20] p=0,2556
Dyspnoe, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,1285								
< 80	58/132 (43,9%)	13,04 [5,58; 23,79]	67/128 (52,3%)	8,02 [4,67; 11,73]	0,71 [0,44; 1,16] p=0,1759	0,84 [0,65; 1,08] p=0,1766	-8,40% [-20,50%; 3,70%] p=0,1736	0,80 [0,56; 1,14] p=0,2224
≥ 80	7/21 (33,3%)	NA [5,75; NA]	19/27 (70,4%)	7,00 [3,48; 10,12]	0,21 [0,06; 0,72] p=0,0115	0,47 [0,25; 0,91] p=0,0248	-37,00% [-63,60%; -10,50%] p=0,0062	0,34 [0,14; 0,83] p=0,0174
Dyspnoe, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,2786								
0	29/59 (49,2%)	12,26 [5,03; 23,79]	32/58 (55,2%)	8,67 [5,72; 15,28]	0,79 [0,38; 1,63] p=0,5164	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5153	-6,00% [-24,10%; 12,10%] p=0,5138	0,88 [0,53; 1,46] p=0,6178
1	36/94 (38,3%)	13,11 [5,62; NA]	54/97 (55,7%)	6,31 [4,17; 10,12]	0,49 [0,28; 0,88] p=0,0165	0,69 [0,50; 0,94] p=0,0188	-17,40% [-31,30%; -3,40%] p=0,0146	0,62 [0,40; 0,94] p=0,0255

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Dyspnoe, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,5340								
Nein	48/117 (41,0%)	13,11 [9,56; 23,79]	63/117 (53,8%)	7,46 [4,76; 13,27]	0,60 [0,35; 1,00] p=0,0500	0,76 [0,58; 1,00] p=0,0522	-12,80% [-25,50%; -0,10%] p=0,0477	0,67 [0,46; 0,98] p=0,0398
Ja	17/36 (47,2%)	4,57 [3,02; NA]	23/38 (60,5%)	5,72 [3,09; 10,71]	0,58 [0,23; 1,47] p=0,2543	0,78 [0,51; 1,20] p=0,2583	-13,30% [-35,80%; 9,20%] p=0,2471	0,85 [0,45; 1,60] p=0,6160
Dyspnoe, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0021								
Nein	30/88 (34,1%)	23,79 [13,04; 23,79]	54/91 (59,3%)	5,58 [3,52; 9,92]	0,35 [0,19; 0,65] p=0,0007	0,57 [0,41; 0,80] p=0,0013	-25,20% [-39,40%; -11,10%] p=0,0005	0,47 [0,30; 0,73] p=0,0010
Ja	35/65 (53,8%)	5,75 [4,27; 12,75]	32/64 (50,0%)	10,71 [5,88; 13,27]	1,17 [0,58; 2,33] p=0,6632	1,08 [0,77; 1,50] p=0,6624	3,80% [-13,40%; 21,10%] p=0,6618	1,28 [0,79; 2,08] p=0,3072
Dyspnoe, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,1375								
Asiatisch	41/97 (42,3%)	23,79 [9,56; 23,79]	54/89 (60,7%)	6,31 [4,17; 9,92]	0,47 [0,26; 0,85] p=0,0124	0,70 [0,52; 0,93] p=0,0134	-18,40% [-32,50%; -4,30%] p=0,0107	0,60 [0,40; 0,90] p=0,0135
Nicht asiatisch	23/53 (43,4%)	9,53 [3,94; NA]	30/62 (48,4%)	10,35 [5,72; 15,28]	0,82 [0,39; 1,71] p=0,5941	0,90 [0,60; 1,34] p=0,5945	-5,00% [-23,20%; 13,30%] p=0,5918	0,98 [0,57; 1,68] p=0,9310

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: 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: (66)							

Anhang 4-G Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Fatigue, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	101/153 (66,0%)	2,83 [1,71; 4,17]	122/155 (78,7%)	2,89 [2,83; 3,38]	0,51 [0,30; 0,86] p=0,0115	0,84 [0,73; 0,96] p=0,0120	-12,90% [-22,60%; -3,10%] p=0,0100	0,88 [0,67; 1,15] p=0,3488
Fatigue, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0456								
< 65	65/97 (67,0%)	3,20 [1,91; 5,29]	73/92 (79,3%)	2,86 [1,81; 3,06]	0,53 [0,27; 1,02] p=0,0568	0,84 [0,71; 1,00] p=0,0573	-12,30% [-24,80%; 0,20%] p=0,0528	0,70 [0,50; 0,98] p=0,0381
≥ 65	36/56 (64,3%)	2,07 [1,48; 2,89]	49/63 (77,8%)	3,29 [2,83; 5,58]	0,51 [0,23; 1,15] p=0,1054	0,83 [0,65; 1,05] p=0,1131	-13,50% [-29,70%; 2,70%] p=0,1029	1,23 [0,80; 1,90] p=0,3497
Fatigue, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,4085								
< 75	94/141 (66,7%)	2,83 [1,84; 4,43]	109/140 (77,9%)	2,89 [2,83; 3,38]	0,57 [0,34; 0,97] p=0,0365	0,86 [0,74; 0,99] p=0,0377	-11,20% [-21,60%; -0,80%] p=0,0347	0,84 [0,64; 1,11] p=0,2249
≥ 75	7/12 (58,3%)	1,64 [1,45; NA]	13/15 (86,7%)	3,09 [1,48; 9,13]	0,21 [0,03; 1,41] p=0,1014	0,67 [0,40; 1,13] p=0,1339	-28,30% [-61,10%; 4,40%] p=0,0902	1,46 [0,55; 3,91] p=0,4496

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Fatigue, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,7530								
Männlich	44/68 (64,7%)	3,38 [1,58; 5,75]	48/62 (77,4%)	3,48 [2,83; 5,58]	0,54 [0,25; 1,16] p=0,1128	0,84 [0,67; 1,04] p=0,1118	-12,70% [-28,10%; 2,70%] p=0,1058	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6090
Weiblich	57/85 (67,1%)	2,76 [1,54; 3,19]	74/93 (79,6%)	2,89 [2,76; 3,06]	0,52 [0,27; 1,03] p=0,0593	0,84 [0,70; 1,01] p=0,0641	-12,50% [-25,40%; 0,40%] p=0,0577	0,85 [0,60; 1,21] p=0,3732
Fatigue, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,4380								
< 80	87/132 (65,9%)	2,79 [1,68; 3,29]	99/128 (77,3%)	2,92 [2,83; 4,21]	0,57 [0,33; 0,98] p=0,0415	0,85 [0,73; 0,99] p=0,0423	-11,40% [-22,30%; -0,60%] p=0,0391	0,90 [0,67; 1,20] p=0,4752
≥ 80	14/21 (66,7%)	3,38 [1,51; 7,69]	23/27 (85,2%)	2,83 [1,48; 3,38]	0,35 [0,09; 1,41] p=0,1340	0,78 [0,56; 1,10] p=0,1587	-18,50% [-42,70%; 5,70%] p=0,1338	0,65 [0,33; 1,27] p=0,2121
Fatigue, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,4733								
0	42/59 (71,2%)	2,60 [1,54; 5,75]	51/58 (87,9%)	2,83 [1,71; 2,89]	0,34 [0,13; 0,90] p=0,0255	0,81 [0,67; 0,98] p=0,0279	-16,70% [-31,00%; -2,50%] p=0,0215	0,79 [0,52; 1,19] p=0,2505
1	59/94 (62,8%)	2,83 [1,84; 5,09]	71/97 (73,2%)	3,38 [2,86; 4,60]	0,62 [0,33; 1,14] p=0,1232	0,86 [0,70; 1,04] p=0,1258	-10,40% [-23,60%; 2,70%] p=0,1204	0,93 [0,65; 1,31] p=0,6647

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Fatigue, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,3933								
Nein	75/117 (64,1%)	2,83 [1,84; 5,29]	91/117 (77,8%)	2,89 [2,83; 3,75]	0,51 [0,29; 0,91] p=0,0215	0,82 [0,70; 0,97] p=0,0229	-13,70% [-25,20%; -2,20%] p=0,0198	0,81 [0,60; 1,11] p=0,1944
Ja	26/36 (72,2%)	2,23 [1,45; 4,43]	31/38 (81,6%)	2,89 [1,64; 4,47]	0,59 [0,20; 1,76] p=0,3422	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3448	-9,40% [-28,50%; 9,80%] p=0,3378	1,03 [0,61; 1,75] p=0,8980
Fatigue, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,2016								
Nein	59/88 (67,0%)	2,83 [1,68; 4,50]	74/91 (81,3%)	2,92 [2,83; 3,48]	0,47 [0,23; 0,93] p=0,0294	0,82 [0,69; 0,98] p=0,0321	-14,30% [-26,90%; -1,60%] p=0,0273	0,76 [0,53; 1,07] p=0,1145
Ja	42/65 (64,6%)	2,10 [1,51; 5,29]	48/64 (75,0%)	2,89 [1,74; 4,67]	0,61 [0,28; 1,30] p=0,2009	0,86 [0,69; 1,08] p=0,2018	-10,40% [-26,10%; 5,40%] p=0,1959	1,08 [0,71; 1,64] p=0,7173
Fatigue, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,4585								
Asiatisch	67/97 (69,1%)	2,83 [1,68; 4,50]	69/89 (77,5%)	3,29 [2,89; 4,67]	0,65 [0,34; 1,25] p=0,1950	0,89 [0,75; 1,06] p=0,1931	-8,50% [-21,10%; 4,20%] p=0,1898	0,95 [0,67; 1,33] p=0,7463
Nicht asiatisch	32/53 (60,4%)	2,07 [1,51; 5,75]	49/62 (79,0%)	2,83 [1,64; 2,89]	0,40 [0,18; 0,92] p=0,0296	0,76 [0,59; 0,98] p=0,0370	-18,70% [-35,30%; -2,00%] p=0,0278	0,81 [0,52; 1,26] p=0,3473

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Insomnie, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	62/153 (40,5%)	18,76 [11,30; 20,76]	80/155 (51,6%)	8,80 [6,34; 12,45]	0,64 [0,40; 1,00] p=0,0509	0,79 [0,61; 1,00] p=0,0520	-11,10% [-22,10%; -0,10%] p=0,0486	0,72 [0,52; 1,01] p=0,0562
Insomnie, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0358								
< 65	36/97 (37,1%)	20,50 [11,56; NA]	50/92 (54,3%)	7,33 [4,76; 12,45]	0,50 [0,28; 0,89] p=0,0177	0,68 [0,50; 0,94] p=0,0193	-17,20% [-31,20%; -3,20%] p=0,0158	0,55 [0,35; 0,84] p=0,0060
≥ 65	26/56 (46,4%)	12,75 [7,00; 20,76]	30/63 (47,6%)	10,84 [7,10; NA]	0,95 [0,46; 1,96] p=0,8971	0,97 [0,67; 1,43] p=0,8967	-1,20% [-19,20%; 16,80%] p=0,8967	1,11 [0,66; 1,88] p=0,6941
Insomnie, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,1669								
< 75	57/141 (40,4%)	16,49 [11,30; NA]	74/140 (52,9%)	8,80 [5,58; 11,17]	0,60 [0,38; 0,97] p=0,0371	0,77 [0,59; 0,99] p=0,0387	-12,40% [-24,00%; -0,90%] p=0,0353	0,66 [0,47; 0,93] p=0,0189
≥ 75	5/12 (41,7%)	20,76 [1,45; 20,76]	6/15 (40,0%)	NA [5,65; NA]	1,07 [0,23; 5,02] p=0,9315	1,04 [0,42; 2,59] p=0,9301	1,70% [-35,70%; 39,00%] p=0,9302	1,47 [0,41; 5,32] p=0,5583

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Insomnie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,3115								
Männlich	31/68 (45,6%)	11,56 [8,28; 18,76]	31/62 (50,0%)	9,04 [4,34; NA]	0,84 [0,42; 1,67] p=0,6163	0,91 [0,64; 1,31] p=0,6147	-4,40% [-21,60%; 12,80%] p=0,6147	0,85 [0,52; 1,40] p=0,5220
Weiblich	31/85 (36,5%)	20,50 [12,75; NA]	49/93 (52,7%)	8,54 [6,28; 12,81]	0,52 [0,28; 0,94] p=0,0303	0,69 [0,49; 0,97] p=0,0341	-16,20% [-30,60%; -1,80%] p=0,0274	0,61 [0,39; 0,96] p=0,0338
Insomnie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,8344								
< 80	53/132 (40,2%)	18,76 [11,30; 20,76]	66/128 (51,6%)	9,04 [6,34; 12,45]	0,63 [0,39; 1,03] p=0,0654	0,78 [0,60; 1,02] p=0,0669	-11,40% [-23,40%; 0,60%] p=0,0632	0,72 [0,50; 1,04] p=0,0778
≥ 80	9/21 (42,9%)	11,56 [5,65; NA]	14/27 (51,9%)	7,10 [2,86; NA]	0,70 [0,22; 2,19] p=0,5403	0,83 [0,45; 1,53] p=0,5426	-9,00% [-37,30%; 19,30%] p=0,5339	0,66 [0,28; 1,54] p=0,3355
Insomnie, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,1462								
0	23/59 (39,0%)	18,76 [9,99; NA]	34/58 (58,6%)	7,72 [4,43; 12,45]	0,45 [0,21; 0,94] p=0,0344	0,67 [0,45; 0,98] p=0,0381	-19,60% [-37,40%; -1,90%] p=0,0302	0,53 [0,31; 0,91] p=0,0204
1	39/94 (41,5%)	14,42 [8,61; 20,76]	46/97 (47,4%)	10,15 [6,28; NA]	0,79 [0,44; 1,39] p=0,4107	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4110	-5,90% [-20,00%; 8,10%] p=0,4085	0,87 [0,57; 1,34] p=0,5263

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Insomnie, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,3648								
Nein	46/117 (39,3%)	18,76 [11,56; NA]	61/117 (52,1%)	8,80 [5,58; 15,31]	0,59 [0,35; 1,00] p=0,0495	0,75 [0,57; 1,00] p=0,0517	-12,80% [-25,50%; -0,20%] p=0,0472	0,65 [0,44; 0,95] p=0,0282
Ja	16/36 (44,4%)	9,99 [3,32; NA]	19/38 (50,0%)	9,79 [5,06; NA]	0,80 [0,32; 2,00] p=0,6347	0,89 [0,55; 1,44] p=0,6335	-5,60% [-28,30%; 17,20%] p=0,6318	0,94 [0,48; 1,84] p=0,8640
Insomnie, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,4990								
Nein	34/88 (38,6%)	19,35 [12,75; NA]	46/91 (50,5%)	8,80 [6,34; 15,31]	0,62 [0,34; 1,12] p=0,1100	0,76 [0,55; 1,07] p=0,1133	-11,90% [-26,40%; 2,50%] p=0,1063	0,64 [0,41; 1,00] p=0,0512
Ja	28/65 (43,1%)	9,99 [6,31; NA]	34/64 (53,1%)	7,33 [4,76; 12,45]	0,67 [0,33; 1,34] p=0,2553	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2563	-10,00% [-27,20%; 7,10%] p=0,2510	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4328
Insomnie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,2007								
Asiatisch	38/97 (39,2%)	18,76 [12,22; NA]	39/89 (43,8%)	12,81 [8,54; NA]	0,83 [0,46; 1,48] p=0,5217	0,89 [0,64; 1,26] p=0,5205	-4,60% [-18,80%; 9,50%] p=0,5204	0,87 [0,55; 1,35] p=0,5285
Nicht asiatisch	23/53 (43,4%)	11,56 [8,28; NA]	38/62 (61,3%)	5,55 [3,35; 8,80]	0,48 [0,23; 1,02] p=0,0564	0,71 [0,49; 1,02] p=0,0642	-17,90% [-35,90%; 0,10%] p=0,0517	0,55 [0,33; 0,93] p=0,0258

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Obstipation, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	80/153 (52,3%)	3,91 [2,92; 11,27]	83/155 (53,5%)	8,57 [4,47; 11,34]	0,95 [0,61; 1,50] p=0,8410	0,98 [0,79; 1,21] p=0,8401	-1,10% [-12,30%; 10,00%] p=0,8398	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2856
Obstipation, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0775								
< 65	48/97 (49,5%)	5,62 [2,99; NA]	49/92 (53,3%)	5,72 [3,12; NA]	0,86 [0,49; 1,52] p=0,6046	0,93 [0,70; 1,23] p=0,6036	-3,80% [-18,00%; 10,50%] p=0,6034	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8119
≥ 65	32/56 (57,1%)	3,09 [1,84; 5,58]	34/63 (54,0%)	10,12 [6,70; 14,29]	1,14 [0,55; 2,35] p=0,7291	1,06 [0,77; 1,46] p=0,7276	3,20% [-14,70%; 21,00%] p=0,7278	1,69 [1,04; 2,75] p=0,0339
Obstipation, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,1585								
< 75	72/141 (51,1%)	4,34 [2,99; 14,09]	72/140 (51,4%)	8,84 [4,73; 14,29]	0,99 [0,62; 1,57] p=0,9513	0,99 [0,79; 1,25] p=0,9512	-0,40% [-12,10%; 11,30%] p=0,9512	1,13 [0,82; 1,57] p=0,4594
≥ 75	8/12 (66,7%)	1,61 [1,41; 3,12]	11/15 (73,3%)	5,09 [1,61; 9,69]	0,73 [0,14; 3,82] p=0,7114	0,91 [0,55; 1,50] p=0,7104	-6,70% [-41,50%; 28,10%] p=0,7074	3,03 [1,14; 8,00] p=0,0256

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Obstipation, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,9498								
Männlich	31/68 (45,6%)	9,89 [2,96; NA]	28/62 (45,2%)	11,34 [4,40; NA]	1,02 [0,51; 2,03] p=0,9612	1,01 [0,69; 1,47] p=0,9611	0,40% [-16,70%; 17,60%] p=0,9610	1,22 [0,73; 2,03] p=0,4560
Weiblich	49/85 (57,6%)	3,12 [2,07; 5,62]	55/93 (59,1%)	6,93 [3,06; 9,69]	0,94 [0,52; 1,71] p=0,8405	0,97 [0,76; 1,25] p=0,8402	-1,50% [-16,00%; 13,00%] p=0,8401	1,18 [0,80; 1,73] p=0,4050
Obstipation, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,7610								
< 80	69/132 (52,3%)	4,07 [2,92; 11,27]	67/128 (52,3%)	8,84 [4,47; 12,71]	1,00 [0,61; 1,62] p=0,9909	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9909	-0,10% [-12,20%; 12,10%] p=0,9909	1,20 [0,85; 1,68] p=0,2964
≥ 80	11/21 (52,4%)	3,14 [1,68; NA]	16/27 (59,3%)	6,93 [1,61; NA]	0,76 [0,24; 2,39] p=0,6372	0,88 [0,53; 1,48] p=0,6380	-6,90% [-35,20%; 21,40%] p=0,6336	1,04 [0,48; 2,24] p=0,9256
Obstipation, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,5942								
0	36/59 (61,0%)	2,99 [1,58; 8,51]	33/58 (56,9%)	5,72 [2,86; NA]	1,19 [0,57; 2,48] p=0,6519	1,07 [0,79; 1,45] p=0,6510	4,10% [-13,70%; 21,90%] p=0,6503	1,29 [0,80; 2,07] p=0,2953
1	44/94 (46,8%)	4,57 [3,02; NA]	50/97 (51,5%)	8,84 [5,09; 14,29]	0,83 [0,47; 1,46] p=0,5137	0,91 [0,68; 1,21] p=0,5135	-4,70% [-18,90%; 9,40%] p=0,5121	1,09 [0,73; 1,64] p=0,6806

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Obstipation, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,8100								
Nein	61/117 (52,1%)	4,17 [2,96; NA]	62/117 (53,0%)	8,57 [4,40; 14,29]	0,97 [0,58; 1,61] p=0,8961	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8958	-0,90% [-13,70%; 11,90%] p=0,8958	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4562
Ja	19/36 (52,8%)	3,12 [2,00; NA]	21/38 (55,3%)	8,84 [3,29; NA]	0,91 [0,36; 2,26] p=0,8313	0,95 [0,63; 1,46] p=0,8304	-2,50% [-25,20%; 20,20%] p=0,8302	1,25 [0,67; 2,33] p=0,4800
Obstipation, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0283								
Nein	54/88 (61,4%)	3,02 [1,84; 4,17]	47/91 (51,6%)	8,84 [4,47; NA]	1,49 [0,82; 2,69] p=0,1913	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1919	9,70% [-4,70%; 24,20%] p=0,1877	1,54 [1,04; 2,28] p=0,0309
Ja	26/65 (40,0%)	14,09 [3,32; NA]	36/64 (56,3%)	7,33 [3,12; 12,71]	0,52 [0,26; 1,04] p=0,0658	0,71 [0,49; 1,03] p=0,0693	-16,30% [-33,30%; 0,80%] p=0,0612	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2663
Obstipation, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,1982								
Asiatisch	55/97 (56,7%)	3,32 [2,89; 11,27]	44/89 (49,4%)	9,69 [4,73; NA]	1,34 [0,75; 2,39] p=0,3227	1,15 [0,87; 1,51] p=0,3246	7,30% [-7,10%; 21,60%] p=0,3203	1,40 [0,94; 2,08] p=0,0988
Nicht asiatisch	24/53 (45,3%)	8,28 [2,00; NA]	36/62 (58,1%)	6,14 [3,35; 9,96]	0,60 [0,28; 1,25] p=0,1733	0,78 [0,54; 1,12] p=0,1804	-12,80% [-31,00%; 5,40%] p=0,1682	0,91 [0,54; 1,52] p=0,7150

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Schmerz, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	74/153 (48,4%)	9,59 [6,24; 17,51]	93/155 (60,0%)	6,31 [4,70; 9,13]	0,62 [0,39; 0,98] p=0,0386	0,81 [0,65; 0,99] p=0,0405	-11,70% [-22,70%; -0,70%] p=0,0372	0,77 [0,56; 1,05] p=0,0992
Schmerz, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,7645								
< 65	49/97 (50,5%)	9,59 [5,65; 18,37]	55/92 (59,8%)	5,88 [3,38; 9,76]	0,69 [0,39; 1,22] p=0,2017	0,84 [0,65; 1,09] p=0,2018	-9,30% [-23,40%; 4,90%] p=0,1983	0,76 [0,52; 1,11] p=0,1597
≥ 65	25/56 (44,6%)	11,11 [4,34; 23,49]	38/63 (60,3%)	7,46 [4,67; 10,12]	0,53 [0,26; 1,10] p=0,0886	0,74 [0,52; 1,05] p=0,0955	-15,70% [-33,40%; 2,10%] p=0,0837	0,83 [0,50; 1,39] p=0,4859
Schmerz, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,3476								
< 75	71/141 (50,4%)	9,53 [6,24; 17,51]	82/140 (58,6%)	5,88 [4,43; 9,76]	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1675	0,86 [0,69; 1,07] p=0,1684	-8,20% [-19,80%; 3,40%] p=0,1652	0,82 [0,59; 1,13] p=0,2207
≥ 75	3/12 (25,0%)	NA [1,84; NA]	11/15 (73,3%)	7,46 [3,09; 10,12]	0,12 [0,02; 0,69] p=0,0142	0,34 [0,12; 0,95] p=0,0399	-48,30% [-81,50%; -15,20%] p=0,0043	0,47 [0,13; 1,71] p=0,2537

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Schmerz, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,7948								
Männlich	32/68 (47,1%)	9,59 [7,56; 18,37]	34/62 (54,8%)	6,96 [4,43; 17,71]	0,73 [0,37; 1,46] p=0,3774	0,86 [0,61; 1,20] p=0,3757	-7,80% [-24,90%; 9,40%] p=0,3740	0,82 [0,51; 1,33] p=0,4252
Weiblich	42/85 (49,4%)	7,52 [4,21; 23,49]	59/93 (63,4%)	6,11 [3,52; 9,17]	0,56 [0,31; 1,02] p=0,0599	0,78 [0,60; 1,01] p=0,0642	-14,00% [-28,50%; 0,40%] p=0,0570	0,77 [0,52; 1,15] p=0,1989
Schmerz, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,4862								
< 80	65/132 (49,2%)	8,80 [5,58; 17,51]	76/128 (59,4%)	6,31 [4,67; 9,76]	0,66 [0,41; 1,08] p=0,1018	0,83 [0,66; 1,04] p=0,1028	-10,10% [-22,20%; 1,90%] p=0,0992	0,82 [0,59; 1,15] p=0,2471
≥ 80	9/21 (42,9%)	11,11 [8,28; NA]	17/27 (63,0%)	5,88 [2,83; 10,12]	0,44 [0,14; 1,41] p=0,1700	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1877	-20,10% [-48,00%; 7,80%] p=0,1582	0,57 [0,25; 1,28] p=0,1758
Schmerz, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,1904								
0	34/59 (57,6%)	9,53 [2,89; 18,37]	34/58 (58,6%)	7,13 [5,03; 10,71]	0,96 [0,46; 2,00] p=0,9136	0,98 [0,72; 1,34] p=0,9133	-1,00% [-18,90%; 16,90%] p=0,9133	0,98 [0,61; 1,59] p=0,9524
1	40/94 (42,6%)	9,59 [5,62; NA]	59/97 (60,8%)	5,68 [3,42; 9,17]	0,48 [0,27; 0,85] p=0,0117	0,70 [0,53; 0,93] p=0,0137	-18,30% [-32,20%; -4,30%] p=0,0102	0,66 [0,44; 0,98] p=0,0419

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Schmerz, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,7006								
Nein	53/117 (45,3%)	11,11 [7,56; 19,48]	67/117 (57,3%)	6,96 [4,37; 10,12]	0,62 [0,37; 1,04] p=0,0677	0,79 [0,61; 1,02] p=0,0697	-12,00% [-24,70%; 0,80%] p=0,0651	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1405
Ja	21/36 (58,3%)	5,62 [1,71; 11,27]	26/38 (68,4%)	6,31 [4,27; 9,89]	0,65 [0,25; 1,68] p=0,3708	0,85 [0,60; 1,21] p=0,3725	-10,10% [-31,90%; 11,80%] p=0,3657	0,85 [0,47; 1,53] p=0,5872
Schmerz, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,5224								
Nein	44/88 (50,0%)	9,59 [4,21; 23,49]	54/91 (59,3%)	7,92 [4,43; 10,12]	0,69 [0,38; 1,24] p=0,2107	0,84 [0,64; 1,10] p=0,2127	-9,30% [-23,90%; 5,20%] p=0,2075	0,85 [0,57; 1,26] p=0,4139
Ja	30/65 (46,2%)	9,53 [7,56; 19,48]	39/64 (60,9%)	5,68 [3,75; 7,13]	0,55 [0,27; 1,11] p=0,0936	0,76 [0,55; 1,05] p=0,0966	-14,80% [-31,80%; 2,20%] p=0,0887	0,68 [0,42; 1,09] p=0,1078
Schmerz, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,0830								
Asiatisch	51/97 (52,6%)	8,80 [4,34; 17,51]	52/89 (58,4%)	6,11 [4,43; 15,01]	0,79 [0,44; 1,41] p=0,4240	0,90 [0,69; 1,16] p=0,4224	-5,80% [-20,10%; 8,40%] p=0,4217	0,95 [0,65; 1,40] p=0,7971
Nicht asiatisch	22/53 (41,5%)	9,99 [7,56; 23,49]	39/62 (62,9%)	6,31 [2,86; 9,13]	0,42 [0,20; 0,89] p=0,0225	0,66 [0,46; 0,96] p=0,0287	-21,40% [-39,30%; -3,50%] p=0,0192	0,52 [0,30; 0,88] p=0,0150

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Übelkeit und Erbrechen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	72/153 (47,1%)	8,12 [4,14; NA]	95/155 (61,3%)	4,34 [3,12; 6,96]	0,56 [0,35; 0,88] p=0,0130	0,77 [0,62; 0,95] p=0,0138	-14,20% [-25,20%; -3,20%] p=0,0115	0,73 [0,54; 0,99] p=0,0453
Übelkeit und Erbrechen, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,1404								
< 65	49/97 (50,5%)	8,12 [3,48; NA]	62/92 (67,4%)	3,12 [1,64; 4,34]	0,49 [0,27; 0,89] p=0,0188	0,75 [0,59; 0,96] p=0,0200	-16,90% [-30,70%; -3,10%] p=0,0166	0,59 [0,40; 0,86] p=0,0057
≥ 65	23/56 (41,1%)	14,42 [2,99; NA]	33/63 (52,4%)	8,38 [4,37; NA]	0,63 [0,31; 1,31] p=0,2192	0,78 [0,53; 1,16] p=0,2242	-11,30% [-29,10%; 6,50%] p=0,2139	0,95 [0,56; 1,63] p=0,8646
Übelkeit und Erbrechen, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,6493								
< 75	68/141 (48,2%)	8,12 [3,94; NA]	86/140 (61,4%)	4,27 [2,92; 5,72]	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0265	0,79 [0,63; 0,97] p=0,0278	-13,20% [-24,70%; -1,70%] p=0,0249	0,70 [0,51; 0,97] p=0,0310
≥ 75	4/12 (33,3%)	5,91 [1,45; NA]	9/15 (60,0%)	8,38 [3,09; NA]	0,33 [0,07; 1,62] p=0,1763	0,56 [0,23; 1,37] p=0,2008	-26,70% [-63,10%; 9,70%] p=0,1512	1,04 [0,32; 3,43] p=0,9433
Übelkeit und Erbrechen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,6810								

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Männlich	31/68 (45,6%)	8,77 [3,48; NA]	35/62 (56,5%)	4,93 [4,21; 13,18]	0,65 [0,32; 1,29] p=0,2177	0,81 [0,57; 1,13] p=0,2172	-10,90% [-28,00%; 6,20%] p=0,2131	0,81 [0,50; 1,31] p=0,3804
Weiblich	41/85 (48,2%)	8,12 [2,89; NA]	60/93 (64,5%)	3,42 [2,83; 6,31]	0,51 [0,28; 0,94] p=0,0290	0,75 [0,57; 0,98] p=0,0327	-16,30% [-30,70%; -1,90%] p=0,0267	0,70 [0,47; 1,04] p=0,0799
Übelkeit und Erbrechen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9943								
< 80	60/132 (45,5%)	8,77 [4,43; NA]	74/128 (57,8%)	4,40 [3,29; 8,12]	0,61 [0,37; 0,99] p=0,0466	0,79 [0,62; 1,00] p=0,0480	-12,40% [-24,40%; -0,30%] p=0,0445	0,75 [0,53; 1,05] p=0,0923
≥ 80	12/21 (57,1%)	3,27 [2,89; NA]	21/27 (77,8%)	3,38 [1,48; 7,46]	0,38 [0,11; 1,33] p=0,1300	0,73 [0,48; 1,12] p=0,1519	-20,60% [-47,00%; 5,70%] p=0,1247	0,78 [0,38; 1,59] p=0,4891
Übelkeit und Erbrechen, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,8898								
0	32/59 (54,2%)	8,12 [2,99; NA]	38/58 (65,5%)	3,42 [1,64; 6,96]	0,62 [0,30; 1,31] p=0,2153	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2165	-11,30% [-28,90%; 6,40%] p=0,2101	0,70 [0,43; 1,12] p=0,1344
1	40/94 (42,6%)	8,77 [4,14; NA]	57/97 (58,8%)	4,43 [3,29; 8,38]	0,52 [0,29; 0,92] p=0,0255	0,72 [0,54; 0,97] p=0,0281	-16,20% [-30,20%; -2,20%] p=0,0232	0,73 [0,49; 1,10] p=0,1346
Übelkeit und Erbrechen, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,4866								

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Nein	56/117 (47,9%)	8,12 [3,48; NA]	69/117 (59,0%)	4,37 [3,12; 8,31]	0,64 [0,38; 1,07] p=0,0891	0,81 [0,64; 1,03] p=0,0910	-11,10% [-23,80%; 1,60%] p=0,0865	0,78 [0,55; 1,11] p=0,1642
Ja	16/36 (44,4%)	11,27 [2,86; NA]	26/38 (68,4%)	3,78 [1,51; 8,12]	0,37 [0,14; 0,95] p=0,0388	0,65 [0,42; 0,99] p=0,0463	-24,00% [-45,90%; -2,00%] p=0,0323	0,61 [0,33; 1,14] p=0,1244
Übelkeit und Erbrechen, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,1010								
Nein	45/88 (51,1%)	6,01 [2,89; NA]	52/91 (57,1%)	4,43 [3,09; 11,99]	0,79 [0,43; 1,42] p=0,4213	0,90 [0,68; 1,17] p=0,4216	-6,00% [-20,60%; 8,60%] p=0,4193	0,91 [0,61; 1,35] p=0,6343
Ja	27/65 (41,5%)	10,22 [3,94; NA]	43/64 (67,2%)	4,21 [2,83; 5,58]	0,35 [0,17; 0,71] p=0,0036	0,62 [0,44; 0,86] p=0,0050	-25,60% [-42,30%; -9,00%] p=0,0025	0,53 [0,32; 0,85] p=0,0090
Übelkeit und Erbrechen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,7294								
Asiatisch	46/97 (47,4%)	8,77 [4,43; NA]	52/89 (58,4%)	4,40 [3,29; 11,99]	0,64 [0,36; 1,15] p=0,1343	0,81 [0,62; 1,07] p=0,1343	-11,00% [-25,30%; 3,30%] p=0,1306	0,78 [0,53; 1,17] p=0,2283
Nicht asiatisch	25/53 (47,2%)	4,24 [3,06; NA]	40/62 (64,5%)	4,27 [1,77; 7,85]	0,49 [0,23; 1,04] p=0,0626	0,73 [0,52; 1,03] p=0,0706	-17,30% [-35,30%; 0,60%] p=0,0583	0,71 [0,43; 1,17] p=0,1728

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: 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: (66)								

Morbidität – PROMIS-PF-8c – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *PROMIS-PF-8c – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 6,9* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
PROMIS-PF-8c, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	73/153 (47,7%)	11,27 [7,00; 18,10]	73/155 (47,1%)	10,84 [8,84; 14,98]	1,03 [0,65; 1,62] p=0,9050	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9048	0,70% [-10,40%; 11,70%] p=0,9048	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7198
PROMIS-PF-8c, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0214								
< 65	44/97 (45,4%)	12,29 [8,61; NA]	47/92 (51,1%)	9,36 [6,96; 14,98]	0,80 [0,45; 1,41] p=0,4322	0,89 [0,66; 1,19] p=0,4313	-5,70% [-20,00%; 8,50%] p=0,4303	0,78 [0,52; 1,18] p=0,2342
≥ 65	29/56 (51,8%)	6,93 [2,07; 20,76]	26/63 (41,3%)	14,78 [10,12; NA]	1,53 [0,74; 3,16] p=0,2528	1,25 [0,85; 1,85] p=0,2517	10,50% [-7,30%; 28,40%] p=0,2485	1,74 [1,02; 2,96] p=0,0420
PROMIS-PF-8c, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,4388								
< 75	67/141 (47,5%)	12,26 [7,00; 18,10]	66/140 (47,1%)	11,73 [8,64; 14,98]	1,01 [0,64; 1,62] p=0,9499	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9498	0,40% [-11,30%; 12,10%] p=0,9498	1,01 [0,72; 1,43] p=0,9423
≥ 75	6/12 (50,0%)	7,00 [1,58; 20,76]	7/15 (46,7%)	10,41 [3,25; NA]	1,14 [0,25; 5,22] p=0,8658	1,07 [0,49; 2,34] p=0,8629	3,30% [-34,60%; 41,30%] p=0,8632	1,43 [0,45; 4,57] p=0,5423

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
PROMIS-PF-8c, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,1820								
Männlich	34/68 (50,0%)	9,56 [4,24; 14,42]	26/62 (41,9%)	12,55 [8,64; 19,35]	1,39 [0,69; 2,77] p=0,3588	1,19 [0,82; 1,74] p=0,3607	8,10% [-9,00%; 25,20%] p=0,3550	1,40 [0,84; 2,33] p=0,1994
Weiblich	39/85 (45,9%)	14,62 [6,93; NA]	47/93 (50,5%)	10,61 [6,96; 14,78]	0,83 [0,46; 1,50] p=0,5359	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5361	-4,70% [-19,30%; 10,00%] p=0,5342	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5750
PROMIS-PF-8c, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,6892								
< 80	61/132 (46,2%)	11,27 [7,82; 20,76]	59/128 (46,1%)	11,73 [9,17; 14,98]	1,00 [0,62; 1,64] p=0,9848	1,00 [0,77; 1,30] p=0,9847	0,10% [-12,00%; 12,20%] p=0,9847	1,04 [0,72; 1,49] p=0,8386
≥ 80	12/21 (57,1%)	7,00 [1,68; NA]	14/27 (51,9%)	10,12 [3,48; NA]	1,24 [0,39; 3,90] p=0,7180	1,10 [0,66; 1,85] p=0,7136	5,30% [-23,00%; 33,60%] p=0,7144	1,24 [0,57; 2,69] p=0,5820
PROMIS-PF-8c, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,6498								
0	31/59 (52,5%)	11,27 [6,50; NA]	30/58 (51,7%)	10,41 [5,88; 17,84]	1,03 [0,50; 2,13] p=0,9297	1,02 [0,72; 1,44] p=0,9294	0,80% [-17,30%; 18,90%] p=0,9294	0,95 [0,57; 1,57] p=0,8408
1	42/94 (44,7%)	14,09 [5,58; 20,76]	43/97 (44,3%)	11,73 [9,36; NA]	1,01 [0,57; 1,79] p=0,9612	1,01 [0,73; 1,38] p=0,9611	0,40% [-13,70%; 14,40%] p=0,9611	1,13 [0,74; 1,74] p=0,5651

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
PROMIS-PF-8c, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,2541								
Nein	56/117 (47,9%)	10,64 [6,50; 20,76]	50/117 (42,7%)	13,80 [9,17; 19,35]	1,23 [0,73; 2,06] p=0,4317	1,12 [0,84; 1,49] p=0,4316	5,10% [-7,60%; 17,90%] p=0,4301	1,20 [0,82; 1,76] p=0,3468
Ja	17/36 (47,2%)	14,09 [3,52; NA]	23/38 (60,5%)	9,89 [6,34; 11,73]	0,58 [0,23; 1,47] p=0,2543	0,78 [0,51; 1,20] p=0,2583	-13,30% [-35,80%; 9,20%] p=0,2471	0,74 [0,40; 1,40] p=0,3575
PROMIS-PF-8c, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,2928								
Nein	42/88 (47,7%)	14,42 [6,93; 20,76]	46/91 (50,5%)	10,61 [6,93; 14,98]	0,89 [0,50; 1,61] p=0,7065	0,94 [0,70; 1,27] p=0,7060	-2,80% [-17,50%; 11,80%] p=0,7056	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6631
Ja	31/65 (47,7%)	10,22 [3,12; NA]	27/64 (42,2%)	12,26 [8,64; NA]	1,25 [0,62; 2,50] p=0,5313	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5308	5,50% [-11,60%; 22,60%] p=0,5291	1,31 [0,78; 2,19] p=0,3110
PROMIS-PF-8c, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,6453								
Asiatisch	45/97 (46,4%)	14,09 [8,61; NA]	42/89 (47,2%)	13,80 [9,53; 19,35]	0,97 [0,54; 1,72] p=0,9133	0,98 [0,72; 1,34] p=0,9131	-0,80% [-15,20%; 13,60%] p=0,9131	1,00 [0,66; 1,53] p=0,9886
Nicht asiatisch	27/53 (50,9%)	7,00 [2,10; NA]	29/62 (46,8%)	8,84 [6,93; 17,84]	1,18 [0,57; 2,46] p=0,6571	1,09 [0,75; 1,58] p=0,6550	4,20% [-14,10%; 22,50%] p=0,6554	1,22 [0,72; 2,06] p=0,4697

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: 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; PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c;RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (66)							

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

Anhang 4-G Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 15* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
EQ-5D VAS, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	61/153 (39,9%)	14,42 [9,89; NA]	67/155 (43,2%)	11,99 [9,36; NA]	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5660	0,93 [0,71; 1,21] p=0,5641	-3,20% [-14,20%; 7,70%] p=0,5634	0,93 [0,66; 1,32] p=0,6990
EQ-5D VAS, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,1492								
< 65	38/97 (39,2%)	18,10 [9,04; NA]	42/92 (45,7%)	10,19 [5,85; NA]	0,77 [0,43; 1,37] p=0,3690	0,86 [0,61; 1,20] p=0,3685	-6,50% [-20,50%; 7,60%] p=0,3669	0,75 [0,48; 1,16] p=0,1929
≥ 65	23/56 (41,1%)	10,41 [6,14; NA]	25/63 (39,7%)	14,52 [10,35; NA]	1,06 [0,51; 2,21] p=0,8780	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8774	1,40% [-16,30%; 19,10%] p=0,8775	1,26 [0,71; 2,21] p=0,4313
EQ-5D VAS, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,4304								
< 75	56/141 (39,7%)	18,10 [9,89; NA]	60/140 (42,9%)	11,99 [8,12; NA]	0,88 [0,55; 1,41] p=0,5935	0,93 [0,70; 1,23] p=0,5931	-3,10% [-14,60%; 8,40%] p=0,5927	0,88 [0,61; 1,26] p=0,4797
≥ 75	5/12 (41,7%)	10,05 [1,41; 17,54]	7/15 (46,7%)	11,14 [5,65; NA]	0,82 [0,18; 3,78] p=0,7988	0,89 [0,38; 2,11] p=0,7964	-5,00% [-42,60%; 32,60%] p=0,7945	1,29 [0,41; 4,13] p=0,6615

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
EQ-5D VAS, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,7073								
Männlich	27/68 (39,7%)	13,63 [8,35; NA]	25/62 (40,3%)	19,35 [6,37; NA]	0,97 [0,48; 1,97] p=0,9431	0,98 [0,65; 1,50] p=0,9428	-0,60% [-17,50%; 16,20%] p=0,9429	0,99 [0,57; 1,70] p=0,9645
Weiblich	34/85 (40,0%)	17,54 [9,04; NA]	42/93 (45,2%)	11,73 [8,12; NA]	0,81 [0,45; 1,47] p=0,4881	0,89 [0,63; 1,25] p=0,4886	-5,20% [-19,70%; 9,40%] p=0,4859	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4980
EQ-5D VAS, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,6344								
< 80	54/132 (40,9%)	17,54 [8,80; NA]	55/128 (43,0%)	11,99 [8,12; NA]	0,92 [0,56; 1,50] p=0,7370	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7365	-2,10% [-14,10%; 9,90%] p=0,7365	0,94 [0,64; 1,36] p=0,7287
≥ 80	7/21 (33,3%)	13,63 [8,28; NA]	12/27 (44,4%)	13,18 [7,66; 19,35]	0,63 [0,19; 2,04] p=0,4397	0,75 [0,36; 1,57] p=0,4445	-11,10% [-38,60%; 16,40%] p=0,4289	0,71 [0,28; 1,82] p=0,4818
EQ-5D VAS, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,7942								
0	25/59 (42,4%)	18,76 [7,82; NA]	25/58 (43,1%)	19,35 [5,65; NA]	0,97 [0,47; 2,02] p=0,9366	0,98 [0,65; 1,50] p=0,9363	-0,70% [-18,70%; 17,20%] p=0,9363	0,89 [0,51; 1,56] p=0,6920
1	36/94 (38,3%)	14,42 [9,89; NA]	42/97 (43,3%)	11,73 [8,67; NA]	0,81 [0,46; 1,45] p=0,4832	0,88 [0,63; 1,25] p=0,4832	-5,00% [-18,90%; 8,90%] p=0,4814	0,95 [0,61; 1,48] p=0,8136

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
EQ-5D VAS, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,5611								
Nein	46/117 (39,3%)	17,54 [10,05; NA]	47/117 (40,2%)	14,52 [10,19; NA]	0,96 [0,57; 1,63] p=0,8940	0,98 [0,71; 1,34] p=0,8937	-0,90% [-13,40%; 11,70%] p=0,8937	0,97 [0,65; 1,46] p=0,8871
Ja	15/36 (41,7%)	11,27 [6,96; NA]	20/38 (52,6%)	10,12 [5,42; 20,04]	0,64 [0,26; 1,61] p=0,3483	0,79 [0,48; 1,29] p=0,3503	-11,00% [-33,60%; 11,60%] p=0,3419	0,77 [0,40; 1,51] p=0,4509
EQ-5D VAS, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,6441								
Nein	36/88 (40,9%)	17,54 [10,05; NA]	38/91 (41,8%)	11,99 [10,12; NA]	0,97 [0,53; 1,75] p=0,9084	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9082	-0,80% [-15,30%; 13,60%] p=0,9082	0,95 [0,60; 1,50] p=0,8293
Ja	25/65 (38,5%)	11,56 [8,28; NA]	29/64 (45,3%)	19,35 [5,62; NA]	0,75 [0,37; 1,52] p=0,4321	0,85 [0,56; 1,28] p=0,4317	-6,90% [-23,80%; 10,10%] p=0,4293	0,82 [0,48; 1,40] p=0,4723
EQ-5D VAS, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,6838								
Asiatisch	39/97 (40,2%)	18,10 [9,89; NA]	39/89 (43,8%)	14,52 [8,67; NA]	0,86 [0,48; 1,54] p=0,6187	0,92 [0,65; 1,29] p=0,6177	-3,60% [-17,80%; 10,60%] p=0,6177	0,94 [0,60; 1,46] p=0,7740
Nicht asiatisch	21/53 (39,6%)	13,63 [7,69; NA]	27/62 (43,5%)	10,35 [6,31; NA]	0,85 [0,40; 1,79] p=0,6718	0,91 [0,59; 1,41] p=0,6716	-3,90% [-22,00%; 14,10%] p=0,6699	0,79 [0,45; 1,40] p=0,4214

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: *EQ-5D VAS*: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; 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: (66)								

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

Anhang 4-G Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Allgemeiner Gesundheitszustand, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	77/153 (50,3%)	8,31 [5,65; 13,63]	95/155 (61,3%)	5,06 [4,34; 7,33]	0,64 [0,41; 1,01] p=0,0561	0,82 [0,67; 1,00] p=0,0564	-10,90% [-21,90%; 0,10%] p=0,0526	0,81 [0,59; 1,09] p=0,1683
Allgemeiner Gesundheitszustand, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,9755								
< 65	48/97 (49,5%)	9,56 [5,88; 15,24]	53/92 (57,6%)	6,31 [4,34; 9,89]	0,72 [0,41; 1,28] p=0,2643	0,86 [0,66; 1,12] p=0,2640	-8,10% [-22,30%; 6,10%] p=0,2613	0,81 [0,55; 1,20] p=0,3002
≥ 65	29/56 (51,8%)	4,34 [2,83; NA]	42/63 (66,7%)	4,50 [3,09; 7,39]	0,54 [0,26; 1,13] p=0,1000	0,78 [0,57; 1,06] p=0,1070	-14,90% [-32,40%; 2,60%] p=0,0959	0,82 [0,51; 1,33] p=0,4248
Allgemeiner Gesundheitszustand, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0673								
< 75	69/141 (48,9%)	9,56 [5,88; 15,24]	87/140 (62,1%)	5,06 [4,34; 7,13]	0,58 [0,36; 0,94] p=0,0262	0,79 [0,64; 0,97] p=0,0275	-13,20% [-24,70%; -1,70%] p=0,0246	0,73 [0,53; 1,00] p=0,0519
≥ 75	8/12 (66,7%)	2,86 [1,45; 4,17]	8/15 (53,3%)	14,06 [2,83; NA]	1,75 [0,36; 8,42] p=0,4917	1,25 [0,67; 2,32] p=0,4804	13,30% [-23,40%; 50,10%] p=0,4767	2,06 [0,77; 5,55] p=0,1502

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Allgemeiner Gesundheitszustand, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,3722								
Männlich	38/68 (55,9%)	6,60 [4,17; 11,37]	38/62 (61,3%)	5,58 [3,29; 9,36]	0,80 [0,40; 1,61] p=0,5336	0,91 [0,68; 1,22] p=0,5315	-5,40% [-22,30%; 11,50%] p=0,5310	0,93 [0,59; 1,46] p=0,7606
Weiblich	39/85 (45,9%)	15,24 [4,43; NA]	57/93 (61,3%)	5,06 [3,38; 9,76]	0,54 [0,29; 0,97] p=0,0400	0,75 [0,56; 0,99] p=0,0440	-15,40% [-29,90%; -0,90%] p=0,0373	0,71 [0,47; 1,07] p=0,1022
Allgemeiner Gesundheitszustand, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,5903								
< 80	65/132 (49,2%)	8,31 [5,62; NA]	79/128 (61,7%)	5,06 [4,34; 7,33]	0,60 [0,37; 0,99] p=0,0434	0,80 [0,64; 0,99] p=0,0447	-12,50% [-24,50%; -0,50%] p=0,0413	0,77 [0,56; 1,08] p=0,1266
≥ 80	12/21 (57,1%)	6,60 [2,83; 13,63]	16/27 (59,3%)	6,96 [2,83; 19,35]	0,92 [0,29; 2,91] p=0,8839	0,96 [0,59; 1,57] p=0,8831	-2,10% [-30,20%; 26,00%] p=0,8828	1,07 [0,50; 2,29] p=0,8681
Allgemeiner Gesundheitszustand, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,9628								
0	33/59 (55,9%)	7,82 [3,12; 22,11]	37/58 (63,8%)	4,83 [2,86; 17,84]	0,72 [0,34; 1,51] p=0,3879	0,88 [0,65; 1,18] p=0,3873	-7,90% [-25,60%; 9,80%] p=0,3842	0,79 [0,49; 1,28] p=0,3397
1	44/94 (46,8%)	8,31 [5,78; NA]	58/97 (59,8%)	5,85 [4,34; 8,64]	0,59 [0,33; 1,05] p=0,0728	0,78 [0,60; 1,03] p=0,0759	-13,00% [-27,00%; 1,00%] p=0,0698	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2846

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Allgemeiner Gesundheitszustand, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,8815								
Nein	58/117 (49,6%)	8,80 [4,34; 15,24]	70/117 (59,8%)	5,58 [4,27; 9,36]	0,66 [0,39; 1,11] p=0,1158	0,83 [0,66; 1,05] p=0,1175	-10,30% [-22,90%; 2,40%] p=0,1131	0,82 [0,58; 1,16] p=0,2581
Ja	19/36 (52,8%)	7,82 [3,12; 22,11]	25/38 (65,8%)	4,83 [2,92; 6,96]	0,58 [0,23; 1,48] p=0,2577	0,80 [0,55; 1,18] p=0,2616	-13,00% [-35,20%; 9,20%] p=0,2509	0,70 [0,38; 1,28] p=0,2465
Allgemeiner Gesundheitszustand, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,7907								
Nein	42/88 (47,7%)	12,62 [5,62; NA]	52/91 (57,1%)	6,28 [4,17; 13,80]	0,69 [0,38; 1,24] p=0,2085	0,83 [0,63; 1,11] p=0,2106	-9,40% [-24,00%; 5,20%] p=0,2053	0,78 [0,52; 1,18] p=0,2395
Ja	35/65 (53,8%)	6,28 [2,99; 9,89]	43/64 (67,2%)	4,63 [2,86; 7,33]	0,57 [0,28; 1,16] p=0,1227	0,80 [0,60; 1,06] p=0,1250	-13,30% [-30,10%; 3,40%] p=0,1176	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4895
Allgemeiner Gesundheitszustand, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,6064								
Asiatisch	47/97 (48,5%)	9,56 [5,78; NA]	54/89 (60,7%)	5,03 [4,17; 8,64]	0,61 [0,34; 1,09] p=0,0956	0,80 [0,61; 1,04] p=0,0959	-12,20% [-26,40%; 2,00%] p=0,0919	0,79 [0,53; 1,16] p=0,2259
Nicht asiatisch	30/53 (56,6%)	6,01 [2,83; 13,40]	38/62 (61,3%)	5,13 [2,86; 9,76]	0,82 [0,39; 1,74] p=0,6119	0,92 [0,68; 1,26] p=0,6124	-4,70% [-22,70%; 13,30%] p=0,6104	0,88 [0,54; 1,43] p=0,6099

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Emotionale Funktion, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	66/153 (43,1%)	12,75 [9,56; 18,69]	70/155 (45,2%)	14,26 [7,13; 23,36]	0,93 [0,59; 1,46] p=0,7388	0,96 [0,74; 1,23] p=0,7373	-1,90% [-12,90%; 9,10%] p=0,7371	0,96 [0,68; 1,34] p=0,7985
Emotionale Funktion, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,9754								
< 65	46/97 (47,4%)	11,56 [7,42; 18,50]	42/92 (45,7%)	9,89 [6,08; NA]	1,07 [0,61; 1,90] p=0,8078	1,04 [0,77; 1,41] p=0,8074	1,80% [-12,50%; 16,00%] p=0,8073	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7442
≥ 65	20/56 (35,7%)	17,54 [9,59; NA]	28/63 (44,4%)	17,71 [5,75; 23,36]	0,69 [0,33; 1,45] p=0,3346	0,80 [0,51; 1,26] p=0,3375	-8,70% [-26,30%; 8,80%] p=0,3296	0,96 [0,54; 1,71] p=0,8781
Emotionale Funktion, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,8546								
< 75	62/141 (44,0%)	12,75 [9,53; 18,69]	63/140 (45,0%)	14,88 [6,34; 23,36]	0,96 [0,60; 1,54] p=0,8625	0,98 [0,75; 1,27] p=0,8623	-1,00% [-12,60%; 10,60%] p=0,8623	0,93 [0,66; 1,32] p=0,6941
≥ 75	4/12 (33,3%)	17,54 [1,58; 17,54]	7/15 (46,7%)	14,52 [5,58; NA]	0,57 [0,12; 2,75] p=0,4917	0,71 [0,27; 1,88] p=0,4947	-13,30% [-50,10%; 23,40%] p=0,4767	1,01 [0,29; 3,47] p=0,9899

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Emotionale Funktion, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,1475								
Männlich	33/68 (48,5%)	9,53 [4,17; NA]	27/62 (43,5%)	17,71 [5,82; 23,36]	1,22 [0,61; 2,44] p=0,5708	1,11 [0,77; 1,62] p=0,5708	5,00% [-12,10%; 22,10%] p=0,5687	1,25 [0,75; 2,08] p=0,3919
Weiblich	33/85 (38,8%)	17,54 [12,75; 18,69]	43/93 (46,2%)	11,30 [6,96; NA]	0,74 [0,41; 1,34] p=0,3193	0,84 [0,59; 1,19] p=0,3213	-7,40% [-21,90%; 7,10%] p=0,3161	0,75 [0,47; 1,18] p=0,2110
Emotionale Funktion, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,8060								
< 80	58/132 (43,9%)	15,54 [8,77; 18,69]	58/128 (45,3%)	14,52 [7,13; 23,36]	0,95 [0,58; 1,54] p=0,8241	0,97 [0,74; 1,27] p=0,8238	-1,40% [-13,50%; 10,70%] p=0,8238	0,96 [0,67; 1,39] p=0,8390
≥ 80	8/21 (38,1%)	12,75 [5,75; NA]	12/27 (44,4%)	14,26 [5,58; NA]	0,77 [0,24; 2,46] p=0,6614	0,86 [0,43; 1,71] p=0,6611	-6,30% [-34,30%; 21,60%] p=0,6565	0,84 [0,34; 2,06] p=0,7061
Emotionale Funktion, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,8183								
0	25/59 (42,4%)	15,54 [8,77; NA]	26/58 (44,8%)	11,30 [6,96; NA]	0,91 [0,44; 1,88] p=0,7898	0,94 [0,63; 1,43] p=0,7890	-2,50% [-20,40%; 15,50%] p=0,7889	0,92 [0,53; 1,60] p=0,7780
1	41/94 (43,6%)	11,56 [7,42; 18,50]	44/97 (45,4%)	14,52 [5,85; 23,36]	0,93 [0,53; 1,65] p=0,8089	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8085	-1,70% [-15,80%; 12,40%] p=0,8084	0,97 [0,64; 1,49] p=0,9036

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Emotionale Funktion, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,8403								
Nein	48/117 (41,0%)	15,54 [9,56; NA]	49/117 (41,9%)	14,88 [7,13; 23,36]	0,96 [0,57; 1,62] p=0,8947	0,98 [0,72; 1,33] p=0,8944	-0,90% [-13,50%; 11,80%] p=0,8944	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7483
Ja	18/36 (50,0%)	11,17 [3,02; 18,50]	21/38 (55,3%)	8,84 [4,67; 10,61]	0,81 [0,32; 2,02] p=0,6526	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6514	-5,30% [-28,00%; 17,50%] p=0,6500	0,98 [0,52; 1,84] p=0,9452
Emotionale Funktion, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,8055								
Nein	35/88 (39,8%)	17,54 [11,27; NA]	36/91 (39,6%)	23,36 [9,33; 23,36]	1,01 [0,55; 1,84] p=0,9769	1,00 [0,70; 1,44] p=0,9768	0,20% [-14,10%; 14,50%] p=0,9768	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6979
Ja	31/65 (47,7%)	9,53 [3,38; 18,50]	34/64 (53,1%)	7,13 [4,63; 17,71]	0,80 [0,40; 1,61] p=0,5388	0,90 [0,64; 1,26] p=0,5378	-5,40% [-22,70%; 11,80%] p=0,5366	1,01 [0,62; 1,64] p=0,9797
Emotionale Funktion, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,8078								
Asiatisch	43/97 (44,3%)	15,54 [9,56; NA]	42/89 (47,2%)	14,88 [5,85; 23,36]	0,89 [0,50; 1,59] p=0,6964	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6954	-2,90% [-17,20%; 11,50%] p=0,6955	0,92 [0,60; 1,41] p=0,6944
Nicht asiatisch	21/53 (39,6%)	17,54 [7,69; NA]	25/62 (40,3%)	14,26 [6,96; NA]	0,97 [0,46; 2,05] p=0,9394	0,98 [0,63; 1,54] p=0,9392	-0,70% [-18,70%; 17,30%] p=0,9391	0,99 [0,55; 1,76] p=0,9614

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Kognitive Funktion, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	81/153 (52,9%)	5,65 [4,27; 12,22]	106/155 (68,4%)	4,96 [3,52; 6,41]	0,51 [0,32; 0,82] p=0,0050	0,77 [0,64; 0,93] p=0,0054	-15,60% [-26,30%; -4,90%] p=0,0042	0,74 [0,56; 1,00] p=0,0471
Kognitive Funktion, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,5846								
< 65	51/97 (52,6%)	5,68 [4,17; 12,85]	61/92 (66,3%)	4,83 [2,86; 7,52]	0,56 [0,31; 1,01] p=0,0555	0,79 [0,63; 1,01] p=0,0567	-13,70% [-27,60%; 0,10%] p=0,0522	0,72 [0,50; 1,04] p=0,0831
≥ 65	30/56 (53,6%)	5,62 [3,09; 12,55]	45/63 (71,4%)	5,36 [3,52; 7,46]	0,46 [0,22; 0,98] p=0,0449	0,75 [0,56; 1,00] p=0,0515	-17,90% [-35,00%; -0,70%] p=0,0416	0,83 [0,52; 1,32] p=0,4358
Kognitive Funktion, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,2255								
< 75	74/141 (52,5%)	6,01 [4,43; 12,22]	94/140 (67,1%)	4,96 [3,32; 6,60]	0,54 [0,33; 0,88] p=0,0124	0,78 [0,64; 0,95] p=0,0134	-14,70% [-26,00%; -3,30%] p=0,0112	0,73 [0,54; 0,99] p=0,0426
≥ 75	7/12 (58,3%)	2,83 [1,48; 12,55]	12/15 (80,0%)	5,09 [1,51; 6,93]	0,35 [0,06; 1,93] p=0,2293	0,73 [0,42; 1,25] p=0,2525	-21,70% [-56,10%; 12,80%] p=0,2179	1,46 [0,56; 3,75] p=0,4361

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Kognitive Funktion, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,8255								
Männlich	33/68 (48,5%)	8,38 [3,02; NA]	41/62 (66,1%)	5,58 [3,19; 7,52]	0,48 [0,24; 0,98] p=0,0438	0,73 [0,54; 0,99] p=0,0451	-17,60% [-34,30%; -0,90%] p=0,0392	0,73 [0,46; 1,16] p=0,1773
Weiblich	48/85 (56,5%)	5,65 [4,14; 12,55]	65/93 (69,9%)	4,76 [3,09; 6,93]	0,56 [0,30; 1,03] p=0,0640	0,81 [0,64; 1,02] p=0,0685	-13,40% [-27,50%; 0,60%] p=0,0616	0,77 [0,53; 1,12] p=0,1781
Kognitive Funktion, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,2274								
< 80	72/132 (54,5%)	5,62 [4,21; 8,80]	85/128 (66,4%)	4,76 [3,35; 7,52]	0,61 [0,37; 1,00] p=0,0510	0,82 [0,67; 1,00] p=0,0521	-11,90% [-23,70%; -0,10%] p=0,0487	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2098
≥ 80	9/21 (42,9%)	8,38 [2,89; NA]	21/27 (77,8%)	5,65 [2,83; 6,93]	0,21 [0,06; 0,75] p=0,0142	0,55 [0,32; 0,94] p=0,0285	-34,90% [-61,30%; -8,60%] p=0,0094	0,46 [0,21; 1,02] p=0,0576
Kognitive Funktion, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,6301								
0	30/59 (50,8%)	12,22 [4,86; NA]	38/58 (65,5%)	5,88 [3,09; 10,38]	0,54 [0,26; 1,15] p=0,1093	0,78 [0,57; 1,06] p=0,1121	-14,70% [-32,30%; 3,00%] p=0,1038	0,68 [0,42; 1,11] p=0,1211
1	51/94 (54,3%)	4,70 [3,09; 6,93]	68/97 (70,1%)	4,43 [3,09; 5,58]	0,51 [0,28; 0,92] p=0,0242	0,77 [0,62; 0,97] p=0,0266	-15,80% [-29,40%; -2,30%] p=0,0222	0,80 [0,56; 1,16] p=0,2359

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Kognitive Funktion, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9981								
Nein	63/117 (53,8%)	5,68 [4,24; 12,22]	80/117 (68,4%)	5,09 [3,35; 7,46]	0,54 [0,32; 0,92] p=0,0229	0,79 [0,64; 0,97] p=0,0245	-14,50% [-26,90%; -2,20%] p=0,0211	0,75 [0,54; 1,04] p=0,0891
Ja	18/36 (50,0%)	5,65 [2,79; NA]	26/38 (68,4%)	4,67 [1,68; 6,93]	0,46 [0,18; 1,19] p=0,1091	0,73 [0,49; 1,08] p=0,1165	-18,40% [-40,40%; 3,60%] p=0,1012	0,74 [0,41; 1,36] p=0,3363
Kognitive Funktion, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,6043								
Nein	53/88 (60,2%)	5,58 [3,55; 8,38]	64/91 (70,3%)	4,60 [3,09; 6,60]	0,64 [0,34; 1,19] p=0,1567	0,86 [0,69; 1,06] p=0,1593	-10,10% [-24,00%; 3,80%] p=0,1537	0,80 [0,56; 1,16] p=0,2353
Ja	28/65 (43,1%)	8,80 [4,70; NA]	42/64 (65,6%)	5,75 [3,06; 10,05]	0,40 [0,19; 0,81] p=0,0105	0,66 [0,47; 0,91] p=0,0127	-22,50% [-39,30%; -5,80%] p=0,0083	0,69 [0,42; 1,11] p=0,1243
Kognitive Funktion, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,0113								
Asiatisch	57/97 (58,8%)	5,58 [4,17; 8,38]	58/89 (65,2%)	6,60 [4,43; 9,40]	0,76 [0,42; 1,38] p=0,3703	0,90 [0,72; 1,13] p=0,3685	-6,40% [-20,30%; 7,50%] p=0,3673	1,02 [0,70; 1,47] p=0,9278
Nicht asiatisch	24/53 (45,3%)	7,88 [3,02; NA]	46/62 (74,2%)	3,09 [1,64; 5,58]	0,29 [0,13; 0,63] p=0,0016	0,61 [0,44; 0,85] p=0,0034	-28,90% [-46,20%; -11,60%] p=0,0010	0,47 [0,29; 0,79] p=0,0037

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Physische Funktion, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	83/153 (54,2%)	8,38 [4,60; 11,27]	92/155 (59,4%)	6,93 [4,67; 9,17]	0,81 [0,51; 1,27] p=0,3551	0,91 [0,75; 1,11] p=0,3553	-5,20% [-16,10%; 5,80%] p=0,3537	0,97 [0,72; 1,31] p=0,8543
Physische Funktion, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,5363								
< 65	51/97 (52,6%)	8,80 [4,60; 12,29]	53/92 (57,6%)	7,39 [4,83; 10,61]	0,82 [0,46; 1,45] p=0,4882	0,91 [0,70; 1,18] p=0,4871	-5,00% [-19,20%; 9,10%] p=0,4864	0,90 [0,61; 1,31] p=0,5733
≥ 65	32/56 (57,1%)	5,58 [2,83; 11,43]	39/63 (61,9%)	5,58 [3,75; 9,79]	0,82 [0,39; 1,71] p=0,5987	0,92 [0,69; 1,24] p=0,5989	-4,80% [-22,40%; 12,90%] p=0,5971	1,07 [0,67; 1,72] p=0,7651
Physische Funktion, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,5785								
< 75	74/141 (52,5%)	8,61 [4,70; 11,30]	81/140 (57,9%)	7,13 [5,58; 10,45]	0,80 [0,50; 1,29] p=0,3659	0,91 [0,73; 1,12] p=0,3658	-5,40% [-17,00%; 6,20%] p=0,3643	0,94 [0,68; 1,28] p=0,6840
≥ 75	9/12 (75,0%)	1,61 [1,41; 10,05]	11/15 (73,3%)	4,27 [1,51; 7,20]	1,09 [0,19; 6,20] p=0,9232	1,02 [0,65; 1,60] p=0,9215	1,70% [-31,50%; 34,80%] p=0,9216	1,19 [0,47; 2,99] p=0,7144

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Physische Funktion, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,0798								
Männlich	36/68 (52,9%)	5,65 [3,02; 12,29]	31/62 (50,0%)	9,04 [5,88; NA]	1,13 [0,56; 2,24] p=0,7385	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7380	2,90% [-14,30%; 20,10%] p=0,7374	1,33 [0,82; 2,15] p=0,2425
Weiblich	47/85 (55,3%)	8,61 [4,43; 11,43]	61/93 (65,6%)	5,09 [3,29; 7,39]	0,65 [0,35; 1,19] p=0,1613	0,84 [0,66; 1,07] p=0,1653	-10,30% [-24,60%; 4,00%] p=0,1586	0,76 [0,52; 1,12] p=0,1631
Physische Funktion, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,1831								
< 80	73/132 (55,3%)	8,12 [4,24; 10,05]	74/128 (57,8%)	6,96 [4,67; 10,45]	0,90 [0,55; 1,48] p=0,6838	0,96 [0,77; 1,18] p=0,6832	-2,50% [-14,60%; 9,50%] p=0,6831	1,04 [0,75; 1,44] p=0,8082
≥ 80	10/21 (47,6%)	11,11 [3,09; NA]	18/27 (66,7%)	5,58 [1,61; 9,04]	0,46 [0,14; 1,47] p=0,1889	0,71 [0,42; 1,20] p=0,2063	-19,00% [-46,80%; 8,70%] p=0,1792	0,60 [0,28; 1,32] p=0,2068
Physische Funktion, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,3354								
0	38/59 (64,4%)	6,54 [4,21; 11,11]	35/58 (60,3%)	6,37 [4,27; 19,35]	1,19 [0,56; 2,51] p=0,6516	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6507	4,10% [-13,50%; 21,60%] p=0,6500	1,12 [0,71; 1,78] p=0,6185
1	45/94 (47,9%)	9,00 [4,17; 20,76]	57/97 (58,8%)	7,39 [4,37; 9,79]	0,64 [0,36; 1,14] p=0,1325	0,81 [0,62; 1,07] p=0,1351	-10,90% [-25,00%; 3,20%] p=0,1292	0,84 [0,57; 1,25] p=0,3982

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Physische Funktion, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,1620								
Nein	58/117 (49,6%)	9,69 [5,58; 16,49]	66/117 (56,4%)	7,13 [4,47; 10,45]	0,76 [0,45; 1,27] p=0,2958	0,88 [0,69; 1,12] p=0,2962	-6,80% [-19,60%; 5,90%] p=0,2936	0,86 [0,60; 1,22] p=0,3974
Ja	25/36 (69,4%)	3,20 [1,45; 6,93]	26/38 (68,4%)	5,03 [3,06; 9,04]	1,05 [0,39; 2,81] p=0,9248	1,01 [0,75; 1,38] p=0,9242	1,00% [-20,10%; 22,10%] p=0,9242	1,39 [0,80; 2,42] p=0,2476
Physische Funktion, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,3212								
Nein	48/88 (54,5%)	8,12 [4,27; 16,49]	54/91 (59,3%)	5,09 [3,42; 9,79]	0,82 [0,46; 1,49] p=0,5183	0,92 [0,71; 1,19] p=0,5181	-4,80% [-19,30%; 9,70%] p=0,5167	0,86 [0,58; 1,26] p=0,4361
Ja	35/65 (53,8%)	8,61 [3,02; 11,27]	38/64 (59,4%)	8,64 [5,58; 10,64]	0,80 [0,40; 1,60] p=0,5280	0,91 [0,67; 1,23] p=0,5270	-5,50% [-22,60%; 11,50%] p=0,5257	1,15 [0,72; 1,82] p=0,5575
Physische Funktion, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,2816								
Asiatisch	52/97 (53,6%)	8,61 [4,70; 11,43]	49/89 (55,1%)	9,53 [6,34; 11,73]	0,94 [0,53; 1,68] p=0,8434	0,97 [0,75; 1,27] p=0,8429	-1,40% [-15,80%; 12,90%] p=0,8430	1,09 [0,74; 1,61] p=0,6742
Nicht asiatisch	30/53 (56,6%)	5,09 [3,02; 12,29]	41/62 (66,1%)	4,27 [2,86; 5,88]	0,67 [0,31; 1,42] p=0,2969	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3022	-9,50% [-27,30%; 8,30%] p=0,2942	0,78 [0,48; 1,25] p=0,3029

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Rollenfunktion, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	92/153 (60,1%)	4,24 [2,89; 6,04]	101/155 (65,2%)	4,50 [3,09; 5,58]	0,80 [0,50; 1,28] p=0,3481	0,92 [0,78; 1,09] p=0,3469	-5,10% [-15,70%; 5,50%] p=0,3452	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8553
Rollenfunktion, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,7309								
< 65	62/97 (63,9%)	4,89 [3,02; 7,88]	61/92 (66,3%)	3,48 [2,86; 5,62]	0,90 [0,49; 1,64] p=0,7315	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7307	-2,40% [-16,00%; 11,20%] p=0,7306	0,94 [0,66; 1,33] p=0,7152
≥ 65	30/56 (53,6%)	3,09 [1,64; NA]	40/63 (63,5%)	4,67 [3,09; 7,36]	0,66 [0,32; 1,38] p=0,2744	0,84 [0,62; 1,15] p=0,2787	-9,90% [-27,60%; 7,70%] p=0,2709	1,10 [0,68; 1,76] p=0,7025
Rollenfunktion, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0575								
< 75	84/141 (59,6%)	4,27 [3,02; 7,26]	92/140 (65,7%)	4,37 [2,92; 5,58]	0,77 [0,47; 1,25] p=0,2883	0,91 [0,76; 1,09] p=0,2885	-6,10% [-17,40%; 5,10%] p=0,2864	0,91 [0,68; 1,23] p=0,5401
≥ 75	8/12 (66,7%)	1,58 [1,41; 1,84]	9/15 (60,0%)	4,67 [1,61; NA]	1,33 [0,27; 6,50] p=0,7265	1,11 [0,63; 1,98] p=0,7196	6,70% [-29,70%; 43,10%] p=0,7197	2,44 [0,92; 6,50] p=0,0740

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Rollenfunktion, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,4119								
Männlich	43/68 (63,2%)	3,06 [1,91; 8,12]	38/62 (61,3%)	4,37 [2,99; 6,74]	1,09 [0,53; 2,21] p=0,8199	1,03 [0,79; 1,35] p=0,8195	1,90% [-14,70%; 18,60%] p=0,8193	1,11 [0,71; 1,72] p=0,6449
Weiblich	49/85 (57,6%)	4,27 [2,89; 7,88]	63/93 (67,7%)	4,50 [2,86; 5,58]	0,65 [0,35; 1,20] p=0,1649	0,85 [0,68; 1,07] p=0,1690	-10,10% [-24,30%; 4,10%] p=0,1624	0,88 [0,61; 1,28] p=0,5121
Rollenfunktion, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,5211								
< 80	79/132 (59,8%)	3,45 [2,79; 6,31]	83/128 (64,8%)	4,67 [3,19; 5,62]	0,81 [0,49; 1,34] p=0,4069	0,92 [0,76; 1,11] p=0,4063	-5,00% [-16,80%; 6,80%] p=0,4052	1,02 [0,75; 1,39] p=0,8845
≥ 80	13/21 (61,9%)	5,75 [1,77; 15,70]	18/27 (66,7%)	2,99 [1,48; 6,74]	0,81 [0,25; 2,67] p=0,7349	0,93 [0,60; 1,43] p=0,7347	-4,80% [-32,10%; 22,60%] p=0,7328	0,78 [0,38; 1,61] p=0,5046
Rollenfunktion, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,5202								
0	37/59 (62,7%)	5,75 [1,71; 9,99]	36/58 (62,1%)	5,62 [2,99; 9,07]	1,03 [0,49; 2,17] p=0,9430	1,01 [0,76; 1,34] p=0,9428	0,60% [-16,90%; 18,20%] p=0,9428	1,10 [0,69; 1,74] p=0,6848
1	55/94 (58,5%)	3,45 [2,86; 5,88]	65/97 (67,0%)	4,24 [2,86; 4,76]	0,69 [0,39; 1,25] p=0,2255	0,87 [0,70; 1,09] p=0,2272	-8,50% [-22,20%; 5,20%] p=0,2228	0,93 [0,65; 1,32] p=0,6697

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Rollenfunktion, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,0796								
Nein	65/117 (55,6%)	5,75 [3,12; 8,80]	72/117 (61,5%)	4,50 [3,15; 6,96]	0,78 [0,46; 1,32] p=0,3540	0,90 [0,73; 1,12] p=0,3540	-6,00% [-18,60%; 6,60%] p=0,3521	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4491
Ja	27/36 (75,0%)	1,73 [1,45; 3,19]	29/38 (76,3%)	3,79 [1,81; 5,58]	0,93 [0,32; 2,69] p=0,8958	0,98 [0,76; 1,27] p=0,8952	-1,30% [-20,90%; 18,20%] p=0,8951	1,57 [0,92; 2,67] p=0,1000
Rollenfunktion, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,3136								
Nein	50/88 (56,8%)	5,06 [2,89; 8,80]	59/91 (64,8%)	4,24 [2,86; 5,72]	0,71 [0,39; 1,30] p=0,2732	0,88 [0,69; 1,11] p=0,2746	-8,00% [-22,30%; 6,20%] p=0,2705	0,88 [0,60; 1,28] p=0,5075
Ja	42/65 (64,6%)	3,12 [2,00; 5,82]	42/64 (65,6%)	4,76 [3,15; 6,74]	0,96 [0,46; 1,97] p=0,9046	0,98 [0,77; 1,27] p=0,9042	-1,00% [-17,50%; 15,40%] p=0,9042	1,16 [0,76; 1,78] p=0,4916
Rollenfunktion, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9506								
Asiatisch	60/97 (61,9%)	5,06 [3,06; 7,88]	58/89 (65,2%)	4,50 [2,99; 6,74]	0,87 [0,48; 1,58] p=0,6402	0,95 [0,76; 1,18] p=0,6389	-3,30% [-17,10%; 10,50%] p=0,6388	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9121
Nicht asiatisch	31/53 (58,5%)	2,89 [1,71; 5,82]	41/62 (66,1%)	4,24 [2,83; 5,58]	0,72 [0,34; 1,54] p=0,4008	0,88 [0,66; 1,18] p=0,4042	-7,60% [-25,40%; 10,10%] p=0,3987	1,00 [0,63; 1,59] p=0,9967

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Soziale Funktion, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	88/153 (57,5%)	4,27 [3,02; 11,27]	104/155 (67,1%)	4,24 [3,35; 5,58]	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0869	0,86 [0,72; 1,02] p=0,0887	-9,50% [-20,30%; 1,30%] p=0,0846	0,85 [0,64; 1,14] p=0,2737
Soziale Funktion, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,8385								
< 65	58/97 (59,8%)	3,88 [2,86; 9,72]	62/92 (67,4%)	4,01 [2,92; 5,03]	0,72 [0,40; 1,30] p=0,2795	0,89 [0,71; 1,10] p=0,2787	-7,60% [-21,30%; 6,10%] p=0,2761	0,84 [0,58; 1,20] p=0,3338
≥ 65	30/56 (53,6%)	4,27 [2,89; 18,30]	42/63 (66,7%)	5,09 [3,29; 8,54]	0,58 [0,28; 1,21] p=0,1464	0,80 [0,59; 1,08] p=0,1529	-13,10% [-30,60%; 4,40%] p=0,1424	0,84 [0,52; 1,35] p=0,4752
Soziale Funktion, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0963								
< 75	79/141 (56,0%)	4,43 [3,22; 12,29]	94/140 (67,1%)	4,21 [3,19; 5,52]	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0559	0,83 [0,69; 1,01] p=0,0573	-11,10% [-22,40%; 0,20%] p=0,0538	0,78 [0,58; 1,05] p=0,1066
≥ 75	9/12 (75,0%)	1,84 [1,45; 20,76]	10/15 (66,7%)	6,93 [3,09; NA]	1,50 [0,28; 8,14] p=0,6438	1,13 [0,69; 1,83] p=0,6337	8,30% [-25,90%; 42,50%] p=0,6329	1,72 [0,67; 4,42] p=0,2631

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Soziale Funktion, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,3331								
Männlich	41/68 (60,3%)	3,43 [1,84; 11,27]	39/62 (62,9%)	4,21 [2,86; 9,17]	0,90 [0,44; 1,82] p=0,7609	0,96 [0,73; 1,26] p=0,7598	-2,60% [-19,30%; 14,10%] p=0,7598	1,00 [0,64; 1,55] p=0,9930
Weiblich	47/85 (55,3%)	4,43 [3,02; 18,30]	65/93 (69,9%)	4,43 [3,29; 6,60]	0,53 [0,29; 0,99] p=0,0446	0,79 [0,63; 1,00] p=0,0488	-14,60% [-28,70%; -0,50%] p=0,0423	0,71 [0,48; 1,04] p=0,0796
Soziale Funktion, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9500								
< 80	76/132 (57,6%)	4,27 [2,92; 11,27]	85/128 (66,4%)	4,37 [3,29; 5,75]	0,69 [0,41; 1,14] p=0,1434	0,87 [0,72; 1,05] p=0,1439	-8,80% [-20,60%; 2,90%] p=0,1407	0,83 [0,61; 1,14] p=0,2544
≥ 80	12/21 (57,1%)	3,38 [1,54; NA]	19/27 (70,4%)	4,21 [2,86; 7,46]	0,56 [0,17; 1,86] p=0,3469	0,81 [0,52; 1,27] p=0,3580	-13,20% [-40,50%; 14,10%] p=0,3421	0,89 [0,42; 1,84] p=0,7425
Soziale Funktion, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,1503								
0	35/59 (59,3%)	4,43 [1,84; 17,51]	33/58 (56,9%)	7,46 [4,43; 11,30]	1,10 [0,53; 2,30] p=0,7912	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7905	2,40% [-15,50%; 20,30%] p=0,7903	1,08 [0,67; 1,75] p=0,7495
1	53/94 (56,4%)	4,06 [2,86; 10,19]	71/97 (73,2%)	3,35 [2,86; 4,37]	0,47 [0,26; 0,87] p=0,0152	0,77 [0,62; 0,95] p=0,0172	-16,80% [-30,20%; -3,50%] p=0,0136	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0738

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Soziale Funktion, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,8075								
Nein	67/117 (57,3%)	4,27 [2,92; 12,29]	75/117 (64,1%)	4,24 [3,35; 5,65]	0,75 [0,44; 1,27] p=0,2853	0,89 [0,73; 1,10] p=0,2857	-6,80% [-19,30%; 5,60%] p=0,2831	0,87 [0,63; 1,22] p=0,4206
Ja	21/36 (58,3%)	3,45 [1,87; 17,51]	29/38 (76,3%)	4,21 [2,92; 7,62]	0,43 [0,16; 1,18] p=0,1009	0,76 [0,55; 1,06] p=0,1084	-18,00% [-39,00%; 3,00%] p=0,0937	0,71 [0,40; 1,28] p=0,2610
Soziale Funktion, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,5275								
Nein	51/88 (58,0%)	4,43 [2,92; 17,51]	61/91 (67,0%)	4,21 [3,22; 6,47]	0,68 [0,37; 1,25] p=0,2109	0,86 [0,69; 1,09] p=0,2129	-9,10% [-23,20%; 5,10%] p=0,2079	0,77 [0,52; 1,12] p=0,1706
Ja	37/65 (56,9%)	3,43 [2,07; 12,29]	43/64 (67,2%)	4,53 [2,83; 8,84]	0,65 [0,32; 1,32] p=0,2316	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2324	-10,30% [-26,90%; 6,40%] p=0,2269	0,93 [0,60; 1,45] p=0,7460
Soziale Funktion, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9125								
Asiatisch	56/97 (57,7%)	4,89 [2,92; 14,42]	59/89 (66,3%)	4,63 [3,52; 6,93]	0,69 [0,38; 1,26] p=0,2312	0,87 [0,69; 1,09] p=0,2299	-8,60% [-22,50%; 5,30%] p=0,2273	0,88 [0,61; 1,27] p=0,4963
Nicht asiatisch	31/53 (58,5%)	3,20 [1,68; 17,51]	41/62 (66,1%)	3,48 [2,83; 7,46]	0,72 [0,34; 1,54] p=0,4008	0,88 [0,66; 1,18] p=0,4042	-7,60% [-25,40%; 10,10%] p=0,3987	0,82 [0,51; 1,33] p=0,4300

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: 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: (66)								

Verträglichkeit – unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-G Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	151/151 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	152/155 (98,1%)	0,13 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,02 [1,00; 1,04] p=0,0834	1,90% [-0,20%; 4,10%] p=0,0818	1,87 [1,47; 2,37] p<0,0001
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,8449								
< 65	96/96 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	91/92 (98,9%)	0,13 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3173	1,10% [-1,00%; 3,20%] p=0,3147	2,01 [1,48; 2,73] p<0,0001
≥ 65	55/55 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	61/63 (96,8%)	0,16 [0,10; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,03 [0,99; 1,08] p=0,1573	3,20% [-1,20%; 7,50%] p=0,1507	1,81 [1,24; 2,63] p=0,0020
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,4415								
< 75	139/139 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	138/140 (98,6%)	0,13 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,1573	1,40% [-0,50%; 3,40%] p=0,1543	2,01 [1,56; 2,58] p<0,0001
≥ 75	12/12 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,16]	14/15 (93,3%)	0,16 [0,07; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,07 [0,94; 1,23] p=0,3174	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006	1,50 [0,69; 3,27] p=0,3064

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,2240								
Männlich	67/67 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	62/62 (100,0%)	0,13 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,68 [1,17; 2,40] p=0,0045
Weiblich	84/84 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	90/93 (96,8%)	0,16 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,03 [1,00; 1,07] p=0,0833	3,20% [-0,40%; 6,80%] p=0,0783	2,10 [1,53; 2,88] p<0,0001
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,7383								
< 80	130/130 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	125/128 (97,7%)	0,16 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,02 [1,00; 1,05] p=0,0833	2,30% [-0,30%; 5,00%] p=0,0796	1,97 [1,52; 2,55] p<0,0001
≥ 80	21/21 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	27/27 (100,0%)	0,10 [0,07; 0,16]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70 [0,93; 3,10] p=0,0823
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,7770								
0	59/59 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,10]	57/58 (98,3%)	0,10 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,05] p=0,3173	1,70% [-1,60%; 5,10%] p=0,3131	1,80 [1,22; 2,67] p=0,0030
1	92/92 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,10]	95/97 (97,9%)	0,20 [0,10; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,99; 1,05] p=0,1573	2,10% [-0,80%; 4,90%] p=0,1530	1,89 [1,41; 2,54] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,7953								
Nein	116/116 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,10]	115/117 (98,3%)	0,16 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,99; 1,04] p=0,1573	1,70% [-0,60%; 4,10%] p=0,1537	1,93 [1,47; 2,53] p<0,0001
Ja	35/35 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	37/38 (97,4%)	0,13 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,03 [0,97; 1,08] p=0,3173	2,60% [-2,50%; 7,70%] p=0,3108	1,93 [1,19; 3,13] p=0,0080
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,1010								
Nein	88/88 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	88/91 (96,7%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,03 [1,00; 1,07] p=0,0833	3,30% [-0,40%; 7,00%] p=0,0782	2,19 [1,60; 3,00] p<0,0001
Ja	63/63 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	64/64 (100,0%)	0,10 [0,10; 0,13]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,55 [1,09; 2,21] p=0,0150
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,3287								
Asiatisch	96/96 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,10]	88/89 (98,9%)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3173	1,10% [-1,10%; 3,30%] p=0,3146	2,07 [1,53; 2,80] p<0,0001
Nicht asiatisch	52/52 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	60/62 (96,8%)	0,10 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] NA	1,03 [0,99; 1,08] p=0,1573	3,20% [-1,20%; 7,60%] p=0,1505	1,80 [1,22; 2,65] p=0,0031

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	56/151 (37,1%)	NA [14,29; NA]	48/155 (31,0%)	NA [10,84; NA]	1,32 [0,82; 2,11] p=0,2529	1,20 [0,88; 1,64] p=0,2535	6,20% [-4,40%; 16,90%] p=0,2525	1,10 [0,74; 1,63] p=0,6306
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,5156								
< 65	34/96 (35,4%)	NA [14,29; NA]	23/92 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,88; 3,09] p=0,1213	1,42 [0,91; 2,21] p=0,1252	10,40% [-2,60%; 23,40%] p=0,1172	1,22 [0,72; 2,09] p=0,4583
≥ 65	22/55 (40,0%)	18,89 [7,03; NA]	25/63 (39,7%)	11,43 [6,41; NA]	1,01 [0,48; 2,12] p=0,9721	1,01 [0,65; 1,57] p=0,9720	0,30% [-17,40%; 18,00%] p=0,9720	0,99 [0,55; 1,78] p=0,9791
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,1855								
< 75	51/139 (36,7%)	NA [14,29; NA]	38/140 (27,1%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,94; 2,58] p=0,0877	1,35 [0,95; 1,92] p=0,0899	9,50% [-1,30%; 20,40%] p=0,0855	1,24 [0,81; 1,89] p=0,3278
≥ 75	5/12 (41,7%)	13,50 [0,20; NA]	10/15 (66,7%)	6,41 [2,17; 9,49]	0,36 [0,07; 1,72] p=0,2024	0,63 [0,29; 1,33] p=0,2249	-25,00% [-61,70%; 11,70%] p=0,1819	0,46 [0,14; 1,47] p=0,1895

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,1166								
Männlich	30/67 (44,8%)	14,29 [7,59; NA]	18/62 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,95; 4,11] p=0,0656	1,54 [0,96; 2,47] p=0,0716	15,70% [-0,70%; 32,20%] p=0,0601	1,54 [0,86; 2,78] p=0,1476
Weiblich	26/84 (31,0%)	NA [15,01; NA]	30/93 (32,3%)	NA [9,49; NA]	0,94 [0,50; 1,78] p=0,8525	0,96 [0,62; 1,48] p=0,8521	-1,30% [-15,00%; 12,40%] p=0,8519	0,78 [0,46; 1,34] p=0,3739
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9376								
< 80	47/130 (36,2%)	NA [15,01; NA]	38/128 (29,7%)	NA [11,43; NA]	1,34 [0,80; 2,26] p=0,2701	1,22 [0,86; 1,73] p=0,2713	6,50% [-5,00%; 17,90%] p=0,2679	1,10 [0,71; 1,70] p=0,6592
≥ 80	9/21 (42,9%)	14,29 [4,57; NA]	10/27 (37,0%)	9,49 [6,50; NA]	1,27 [0,40; 4,09] p=0,6857	1,16 [0,58; 2,32] p=0,6815	5,80% [-22,10%; 33,70%] p=0,6829	1,06 [0,43; 2,64] p=0,8965
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,1310								
0	16/59 (27,1%)	18,89 [14,29; NA]	18/58 (31,0%)	NA [8,38; NA]	0,83 [0,37; 1,84] p=0,6423	0,87 [0,49; 1,54] p=0,6414	-3,90% [-20,40%; 12,50%] p=0,6407	0,67 [0,34; 1,34] p=0,2590
1	40/92 (43,5%)	15,01 [8,54; NA]	30/97 (30,9%)	NA [9,49; NA]	1,72 [0,95; 3,12] p=0,0749	1,41 [0,96; 2,05] p=0,0772	12,60% [-1,10%; 26,20%] p=0,0722	1,40 [0,87; 2,25] p=0,1701

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,2418								
Nein	41/116 (35,3%)	NA [13,50; NA]	39/117 (33,3%)	NA [10,84; NA]	1,09 [0,64; 1,88] p=0,7470	1,06 [0,74; 1,51] p=0,7465	2,00% [-10,20%; 14,20%] p=0,7464	0,96 [0,62; 1,50] p=0,8720
Ja	15/35 (42,9%)	15,01 [7,92; NA]	9/38 (23,7%)	NA [9,49; NA]	2,42 [0,89; 6,59] p=0,0836	1,81 [0,91; 3,60] p=0,0907	19,20% [-2,10%; 40,40%] p=0,0770	1,62 [0,70; 3,77] p=0,2604
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,2936								
Nein	28/88 (31,8%)	NA [18,89; NA]	28/91 (30,8%)	NA [9,49; NA]	1,05 [0,56; 1,98] p=0,8801	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8797	1,00% [-12,50%; 14,60%] p=0,8797	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7016
Ja	28/63 (44,4%)	14,29 [7,92; NA]	20/64 (31,3%)	NA [8,38; NA]	1,76 [0,85; 3,64] p=0,1267	1,42 [0,90; 2,25] p=0,1304	13,20% [-3,50%; 29,90%] p=0,1219	1,35 [0,76; 2,41] p=0,3123
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9893								
Asiatisch	33/96 (34,4%)	NA [15,01; NA]	24/89 (27,0%)	NA [10,84; NA]	1,42 [0,76; 2,66] p=0,2768	1,27 [0,82; 1,98] p=0,2792	7,40% [-5,80%; 20,60%] p=0,2727	1,08 [0,63; 1,84] p=0,7829
Nicht asiatisch	21/52 (40,4%)	14,29 [7,92; NA]	22/62 (35,5%)	NA [8,38; NA]	1,23 [0,58; 2,63] p=0,5924	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5902	4,90% [-13,00%; 22,80%] p=0,5911	1,11 [0,60; 2,02] p=0,7448

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)							

Anhang 4-G Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	114/151 (75,5%)	2,33 [1,35; 4,21]	83/155 (53,5%)	6,41 [3,58; 9,07]	2,69 [1,65; 4,39] p<0,0001	1,41 [1,19; 1,68] p<0,0001	22,00% [11,60%; 32,50%] p<0,0001	1,67 [1,26; 2,23] p=0,0004
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,7205								
< 65	70/96 (72,9%)	4,17 [2,10; 7,92]	44/92 (47,8%)	8,84 [3,32; NA]	2,94 [1,60; 5,40] p=0,0004	1,52 [1,19; 1,95] p=0,0008	25,10% [11,60%; 38,60%] p=0,0003	1,63 [1,11; 2,37] p=0,0119
≥ 65	44/55 (80,0%)	0,89 [0,46; 2,10]	39/63 (61,9%)	4,67 [2,63; 8,31]	2,46 [1,07; 5,67] p=0,0325	1,29 [1,02; 1,63] p=0,0321	18,10% [2,10%; 34,10%] p=0,0265	1,86 [1,20; 2,86] p=0,0051
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,5263								
< 75	104/139 (74,8%)	2,60 [1,48; 4,86]	71/140 (50,7%)	7,75 [3,81; NA]	2,89 [1,74; 4,79] p<0,0001	1,48 [1,22; 1,78] p<0,0001	24,10% [13,10%; 35,10%] p<0,0001	1,74 [1,28; 2,35] p=0,0004
≥ 75	10/12 (83,3%)	0,61 [0,16; 5,98]	12/15 (80,0%)	2,37 [0,30; 4,83]	1,25 [0,17; 9,02] p=0,8279	1,04 [0,73; 1,49] p=0,8231	3,30% [-25,90%; 32,60%] p=0,8231	1,25 [0,53; 2,93] p=0,6081

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,3861								
Männlich	50/67 (74,6%)	3,06 [1,35; 7,23]	29/62 (46,8%)	NA [3,58; NA]	3,35 [1,59; 7,03] p=0,0012	1,59 [1,18; 2,15] p=0,0023	27,90% [11,60%; 44,10%] p=0,0008	1,93 [1,22; 3,06] p=0,0048
Weiblich	64/84 (76,2%)	2,09 [0,56; 4,17]	54/93 (58,1%)	4,83 [3,15; 8,84]	2,31 [1,21; 4,42] p=0,0109	1,31 [1,06; 1,62] p=0,0112	18,10% [4,60%; 31,70%] p=0,0087	1,51 [1,05; 2,17] p=0,0278
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,6297								
< 80	99/130 (76,2%)	2,20 [1,25; 4,17]	71/128 (55,5%)	5,36 [3,25; 9,07]	2,56 [1,50; 4,37] p=0,0005	1,37 [1,14; 1,65] p=0,0007	20,70% [9,40%; 32,00%] p=0,0003	1,60 [1,18; 2,18] p=0,0025
≥ 80	15/21 (71,4%)	4,17 [0,49; 7,92]	12/27 (44,4%)	8,31 [3,15; NA]	3,13 [0,93; 10,52] p=0,0643	1,61 [0,97; 2,65] p=0,0634	27,00% [0,10%; 53,90%] p=0,0494	2,00 [0,93; 4,27] p=0,0749
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,3104								
0	41/59 (69,5%)	6,47 [2,10; 9,46]	29/58 (50,0%)	7,75 [2,76; NA]	2,28 [1,07; 4,85] p=0,0323	1,39 [1,02; 1,89] p=0,0361	19,50% [2,10%; 36,90%] p=0,0283	1,37 [0,85; 2,20] p=0,2008
1	73/92 (79,3%)	1,64 [0,79; 2,76]	54/97 (55,7%)	6,41 [3,15; 11,43]	3,06 [1,61; 5,83] p=0,0005	1,43 [1,16; 1,75] p=0,0007	23,70% [10,80%; 36,60%] p=0,0003	1,91 [1,34; 2,72] p=0,0003

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,3686								
Nein	85/116 (73,3%)	2,60 [0,79; 5,98]	65/117 (55,6%)	5,36 [3,25; 9,07]	2,19 [1,27; 3,80] p=0,0048	1,32 [1,08; 1,60] p=0,0056	17,70% [5,60%; 29,80%] p=0,0040	1,54 [1,11; 2,12] p=0,0092
Ja	29/35 (82,9%)	2,10 [1,02; 7,92]	18/38 (47,4%)	8,84 [2,96; NA]	5,37 [1,81; 15,90] p=0,0017	1,75 [1,21; 2,53] p=0,0029	35,50% [15,30%; 55,70%] p=0,0006	2,01 [1,11; 3,66] p=0,0217
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,6580								
Nein	68/88 (77,3%)	2,10 [0,99; 4,17]	49/91 (53,8%)	6,50 [3,58; NA]	2,91 [1,53; 5,57] p=0,0010	1,44 [1,15; 1,79] p=0,0014	23,40% [10,00%; 36,90%] p=0,0007	1,75 [1,21; 2,53] p=0,0031
Ja	46/63 (73,0%)	2,73 [0,99; 7,92]	34/64 (53,1%)	5,91 [2,76; NA]	2,39 [1,14; 5,01] p=0,0208	1,37 [1,04; 1,81] p=0,0233	19,90% [3,50%; 36,30%] p=0,0176	1,55 [0,99; 2,41] p=0,0546
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9476								
Asiatisch	72/96 (75,0%)	2,60 [1,35; 5,98]	47/89 (52,8%)	6,41 [3,32; NA]	2,68 [1,44; 4,99] p=0,0017	1,42 [1,13; 1,78] p=0,0025	22,20% [8,70%; 35,70%] p=0,0013	1,65 [1,14; 2,39] p=0,0079
Nicht asiatisch	39/52 (75,0%)	2,22 [0,72; 7,23]	33/62 (53,2%)	7,75 [2,79; NA]	2,64 [1,18; 5,88] p=0,0169	1,41 [1,06; 1,87] p=0,0168	21,80% [4,70%; 38,90%] p=0,0126	1,68 [1,05; 2,67] p=0,0287

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-143: 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, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	36/151 (23,8%)	NA [NA; NA]	16/155 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,43; 5,13] p=0,0018	2,31 [1,34; 3,97] p=0,0026	13,50% [5,20%; 21,80%] p=0,0015	2,04 [1,12; 3,69] p=0,0190
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,8923								
< 65	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	3,00 [1,19; 7,52] p=0,0158	2,60 [1,15; 5,89] p=0,0220	12,20% [2,50%; 21,80%] p=0,0132	2,04 [0,85; 4,90] p=0,1098
≥ 65	17/55 (30,9%)	NA [10,38; NA]	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,08; 6,66] p=0,0305	2,16 [1,05; 4,46] p=0,0363	16,60% [1,70%; 31,60%] p=0,0294	2,23 [0,99; 5,03] p=0,0527
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,6137								
< 75	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	13/140 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,34; 5,41] p=0,0045	2,32 [1,27; 4,26] p=0,0065	12,30% [3,90%; 20,70%] p=0,0039	2,02 [1,05; 3,88] p=0,0362
≥ 75	6/12 (50,0%)	10,38 [1,45; 16,10]	3/15 (20,0%)	NA [9,99; NA]	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1069	2,50 [0,78; 7,97] p=0,1214	30,00% [-4,80%; 64,80%] p=0,0910	2,66 [0,66; 10,70] p=0,1680

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,4310								
Männlich	16/67 (23,9%)	NA [14,29; NA]	5/62 (8,1%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,22; 10,46] p=0,0154	2,96 [1,15; 7,60] p=0,0240	15,80% [3,60%; 28,10%] p=0,0114	2,81 [1,02; 7,69] p=0,0446
Weiblich	20/84 (23,8%)	NA [NA; NA]	11/93 (11,8%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,04; 5,21] p=0,0368	2,01 [1,03; 3,95] p=0,0419	12,00% [0,80%; 23,20%] p=0,0365	1,64 [0,78; 3,45] p=0,1927
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9487								
< 80	31/130 (23,8%)	NA [NA; NA]	13/128 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,37; 5,58] p=0,0035	2,35 [1,29; 4,28] p=0,0053	13,70% [4,70%; 22,70%] p=0,0029	2,06 [1,07; 3,94] p=0,0302
≥ 80	5/21 (23,8%)	NA [14,29; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,52; 11,96] p=0,2465	2,14 [0,58; 7,96] p=0,2552	12,70% [-9,00%; 34,40%] p=0,2521	1,94 [0,45; 8,26] p=0,3720
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,9663								
0	14/59 (23,7%)	NA [NA; NA]	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,70 [0,96; 7,60] p=0,0556	2,29 [0,95; 5,56] p=0,0660	13,40% [0,00%; 26,80%] p=0,0501	1,92 [0,73; 5,02] p=0,1852
1	22/92 (23,9%)	NA [NA; NA]	10/97 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,22; 6,15] p=0,0129	2,32 [1,16; 4,63] p=0,0170	13,60% [3,00%; 24,20%] p=0,0120	2,08 [0,98; 4,42] p=0,0568

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,6029								
Nein	27/116 (23,3%)	NA [NA; NA]	13/117 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,43 [1,18; 4,98] p=0,0140	2,10 [1,14; 3,85] p=0,0175	12,20% [2,60%; 21,70%] p=0,0127	1,91 [0,98; 3,71] p=0,0576
Ja	9/35 (25,7%)	NA [10,64; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	4,04 [0,99; 16,41] p=0,0415	3,26 [0,96; 11,07] p=0,0585	17,80% [1,00%; 34,60%] p=0,0379	2,49 [0,66; 9,41] p=0,1799
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,9718								
Nein	23/88 (26,1%)	NA [NA; NA]	10/91 (11,0%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,27; 6,45] p=0,0092	2,38 [1,20; 4,71] p=0,0128	15,10% [3,90%; 26,40%] p=0,0081	2,00 [0,94; 4,24] p=0,0700
Ja	13/63 (20,6%)	NA [NA; NA]	6/64 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,89; 7,10] p=0,0764	2,20 [0,89; 5,43] p=0,0867	11,30% [-1,00%; 23,50%] p=0,0724	2,00 [0,76; 5,30] p=0,1620
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,8807								
Asiatisch	19/96 (19,8%)	NA [NA; NA]	5/89 (5,6%)	NA [NA; NA]	4,14 [1,48; 11,64] p=0,0043	3,52 [1,37; 9,04] p=0,0088	14,20% [4,90%; 23,50%] p=0,0028	2,89 [1,07; 7,79] p=0,0358
Nicht asiatisch	16/52 (30,8%)	NA [14,29; NA]	9/62 (14,5%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,04; 6,57] p=0,0375	2,12 [1,02; 4,39] p=0,0433	16,30% [0,90%; 31,60%] p=0,0374	2,06 [0,90; 4,69] p=0,0870

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-144: 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, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)a	**Median [95%-KI]b**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)a**	**Median [95%-KI]b**	**OR [95%-KI] p-Wertc**	**RR [95%-KI] p-Wertc**	**RD [95%-KI] p-Wertc**	**HR [95%-KI] p-Wertd**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	14/151 (9,3%)	NA [NA; NA]	14/155 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,48; 2,25] p=0,9269	1,03 [0,51; 2,09] p=0,9265	0,30% [-6,20%; 6,80%] p=0,9267	0,79 [0,37; 1,68] p=0,5401
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,8057								
< 65	8/96 (8,3%)	NA [NA; NA]	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,43; 3,91] p=0,6371	1,28 [0,46; 3,54] p=0,6373	1,80% [-5,70%; 9,30%] p=0,6352	0,84 [0,28; 2,49] p=0,7506
≥ 65	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,27; 2,60] p=0,7653	0,86 [0,32; 2,32] p=0,7648	-1,80% [-13,40%; 9,90%] p=0,7632	0,72 [0,24; 2,11] p=0,5458
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,2254								
< 75	11/139 (7,9%)	NA [NA; NA]	12/140 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,39; 2,15] p=0,8420	0,92 [0,42; 2,02] p=0,8417	-0,70% [-7,10%; 5,80%] p=0,8417	0,61 [0,26; 1,40] p=0,2428
≥ 75	3/12 (25,0%)	NA [2,40; NA]	2/15 (13,3%)	NA [9,99; NA]	2,17 [0,30; 15,71] p=0,4467	1,88 [0,37; 9,48] p=0,4470	11,70% [-18,30%; 41,60%] p=0,4450	2,21 [0,37; 13,33] p=0,3875
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,0257								

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)a	**Median [95%-KI]b**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)a**	**Median [95%-KI]b**	**OR [95%-KI] p-Wertc**	**RR [95%-KI] p-Wertc**	**RD [95%-KI] p-Wertc**	**HR [95%-KI] p-Wertd**
Männlich	10/67 (14,9%)	NA [16,76; NA]	4/62 (6,5%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,75; 8,58] p=0,1236	2,31 [0,77; 7,00] p=0,1375	8,50% [-2,00%; 19,00%] p=0,1136	1,88 [0,58; 6,04] p=0,2920
Weiblich	4/84 (4,8%)	NA [NA; NA]	10/93 (10,8%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,13; 1,38] p=0,1414	0,44 [0,14; 1,36] p=0,1545	-6,00% [-13,80%; 1,80%] p=0,1308	0,28 [0,09; 0,93] p=0,0372
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,3949								
< 80	11/130 (8,5%)	NA [NA; NA]	12/128 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,38; 2,11] p=0,7972	0,90 [0,41; 1,97] p=0,7969	-0,90% [-7,90%; 6,00%] p=0,7969	0,68 [0,30; 1,56] p=0,3613
≥ 80	3/21 (14,3%)	NA [14,29; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,32; 13,78] p=0,4438	1,93 [0,35; 10,51] p=0,4478	6,90% [-11,10%; 24,80%] p=0,4522	1,26 [0,20; 7,95] p=0,8033
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,3568								
0	3/59 (5,1%)	NA [NA; NA]	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,13; 2,49] p=0,4506	0,59 [0,15; 2,36] p=0,4549	-3,50% [-12,70%; 5,60%] p=0,4485	0,34 [0,08; 1,43] p=0,1397
1	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/97 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,52; 3,37] p=0,5507	1,29 [0,56; 2,97] p=0,5509	2,70% [-6,10%; 11,50%] p=0,5505	1,05 [0,43; 2,57] p=0,9187
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,6547								

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)a	**Median [95%-KI]b**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)a**	**Median [95%-KI]b**	**OR [95%-KI] p-Wertc**	**RR [95%-KI] p-Wertc**	**RD [95%-KI] p-Wertc**	**HR [95%-KI] p-Wertd**
Nein	10/116 (8,6%)	NA [NA; NA]	11/117 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,37; 2,23] p=0,8355	0,92 [0,41; 2,08] p=0,8352	-0,80% [-8,10%; 6,60%] p=0,8351	0,67 [0,28; 1,61] p=0,3696
Ja	4/35 (11,4%)	NA [14,29; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,31; 7,26] p=0,6109	1,45 [0,35; 6,02] p=0,6108	3,50% [-10,10%; 17,10%] p=0,6102	1,01 [0,22; 4,69] p=0,9930
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,1002								
Nein	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	10/91 (11,0%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,21; 1,71] p=0,3295	0,62 [0,23; 1,64] p=0,3342	-4,20% [-12,50%; 4,10%] p=0,3251	0,47 [0,17; 1,32] p=0,1526
Ja	8/63 (12,7%)	NA [16,76; NA]	4/64 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,62; 7,65] p=0,2160	2,03 [0,64; 6,41] p=0,2264	6,40% [-3,70%; 16,60%] p=0,2125	1,44 [0,42; 4,90] p=0,5560
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,8611								
Asiatisch	7/96 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/89 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,35; 3,37] p=0,8840	1,08 [0,38; 3,10] p=0,8838	0,60% [-6,80%; 7,90%] p=0,8836	0,78 [0,26; 2,38] p=0,6672
Nicht asiatisch	7/52 (13,5%)	NA [14,55; NA]	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,46; 4,63] p=0,5285	1,39 [0,50; 3,88] p=0,5285	3,80% [-8,10%; 15,60%] p=0,5311	1,02 [0,33; 3,14] p=0,9691

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)a	**Median [95%-KI]b**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)a**	**Median [95%-KI]b**	**OR [95%-KI] p-Wertc**	**RR [95%-KI] p-Wertc**	**RD [95%-KI] p-Wertc**	**HR [95%-KI] p-Wertd**
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	135/151 (89,4%)	0,43 [0,36; 0,46]	28/155 (18,1%)	NA [NA; NA]	39,30 [19,99; 77,26] p<0,0001	4,94 [3,52; 6,95] p<0,0001	71,30% [63,50%; 79,10%] p<0,0001	12,78 [8,34; 19,59] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,8999								
< 65	84/96 (87,5%)	0,39 [0,33; 0,49]	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	33,25 [14,79; 74,76] p<0,0001	5,03 [3,20; 7,90] p<0,0001	70,10% [59,90%; 80,30%] p<0,0001	12,97 [7,43; 22,62] p<0,0001
≥ 65	51/55 (92,7%)	0,46 [0,36; 0,49]	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	54,19 [16,38; 179,24] p<0,0001	4,87 [2,91; 8,14] p<0,0001	73,70% [61,80%; 85,60%] p<0,0001	13,04 [6,71; 25,37] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,4039								
< 75	124/139 (89,2%)	0,39 [0,36; 0,46]	24/140 (17,1%)	NA [NA; NA]	39,96 [19,98; 79,90] p<0,0001	5,20 [3,60; 7,52] p<0,0001	72,10% [64,00%; 80,20%] p<0,0001	13,37 [8,47; 21,10] p<0,0001
≥ 75	11/12 (91,7%)	0,49 [0,30; 5,42]	4/15 (26,7%)	NA [6,24; NA]	30,25 [2,90; 315,69] p=0,0009	3,44 [1,46; 8,09] p=0,0047	65,00% [37,70%; 92,30%] p<0,0001	9,94 [2,99; 33,05] p=0,0002

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,5237								
Männlich	60/67 (89,6%)	0,43 [0,33; 0,49]	13/62 (21,0%)	NA [NA; NA]	32,31 [11,96; 87,24] p<0,0001	4,27 [2,62; 6,97] p<0,0001	68,60% [56,10%; 81,10%] p<0,0001	10,86 [5,83; 20,22] p<0,0001
Weiblich	75/84 (89,3%)	0,43 [0,33; 0,49]	15/93 (16,1%)	NA [NA; NA]	43,33 [17,88; 105,01] p<0,0001	5,54 [3,46; 8,85] p<0,0001	73,20% [63,20%; 83,10%] p<0,0001	14,63 [8,16; 26,23] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,2885								
< 80	115/130 (88,5%)	0,44 [0,36; 0,49]	18/128 (14,1%)	NA [NA; NA]	46,85 [22,50; 97,55] p<0,0001	6,29 [4,08; 9,70] p<0,0001	74,40% [66,20%; 82,50%] p<0,0001	14,52 [8,71; 24,23] p<0,0001
≥ 80	20/21 (95,2%)	0,36 [0,30; 0,49]	10/27 (37,0%)	11,20 [5,75; NA]	34,00 [3,94; 293,32] p<0,0001	2,57 [1,56; 4,24] p=0,0002	58,20% [37,80%; 78,60%] p<0,0001	94,29 [11,84; 750,99] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,8379								
0	56/59 (94,9%)	0,39 [0,33; 0,49]	11/58 (19,0%)	NA [NA; NA]	79,76 [21,01; 302,83] p<0,0001	5,00 [2,93; 8,55] p<0,0001	75,90% [64,40%; 87,50%] p<0,0001	12,79 [6,49; 25,21] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
1	79/92 (85,9%)	0,44 [0,36; 0,49]	17/97 (17,5%)	NA [NA; NA]	28,60 [13,03; 62,77] p<0,0001	4,90 [3,16; 7,61] p<0,0001	68,30% [58,00%; 78,70%] p<0,0001	12,76 [7,40; 22,00] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,8557								
Nein	104/116 (89,7%)	0,43 [0,36; 0,49]	22/117 (18,8%)	NA [NA; NA]	37,42 [17,57; 79,73] p<0,0001	4,77 [3,26; 6,98] p<0,0001	70,90% [61,90%; 79,80%] p<0,0001	12,93 [7,98; 20,96] p<0,0001
Ja	31/35 (88,6%)	0,39 [0,33; 0,49]	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	41,33 [10,63; 160,75] p<0,0001	5,61 [2,67; 11,80] p<0,0001	72,80% [57,10%; 88,50%] p<0,0001	12,53 [5,09; 30,86] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,8370								
Nein	80/88 (90,9%)	0,43 [0,36; 0,46]	18/91 (19,8%)	NA [NA; NA]	40,56 [16,63; 98,88] p<0,0001	4,60 [3,02; 6,99] p<0,0001	71,10% [61,00%; 81,30%] p<0,0001	14,38 [8,32; 24,84] p<0,0001
Ja	55/63 (87,3%)	0,39 [0,33; 0,49]	10/64 (15,6%)	NA [NA; NA]	37,13 [13,62; 101,18] p<0,0001	5,59 [3,14; 9,95] p<0,0001	71,70% [59,60%; 83,80%] p<0,0001	12,11 [6,06; 24,18] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=<0,0001								
Asiatisch	85/96 (88,5%)	0,39 [0,33; 0,46]	11/89 (12,4%)	NA [NA; NA]	54,79 [22,49; 133,49] p<0,0001	7,16 [4,10; 12,52] p<0,0001	76,20% [66,80%; 85,50%] p<0,0001	19,43 [10,18; 37,09] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Nicht asiatisch	47/52 (90,4%)	0,46 [0,36; 0,49]	14/62 (22,6%)	NA [NA; NA]	32,23 [10,76; 96,58] p<0,0001	4,00 [2,50; 6,40] p<0,0001	67,80% [54,70%; 80,90%] p<0,0001	9,44 [5,04; 17,68] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-146: 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, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	29/151 (19,2%)	NA [NA; NA]	0/155 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,10% [12,80%; 25,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,9998								
< 65	22/96 (22,9%)	NA [NA; NA]	0/92 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,90% [14,50%; 31,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥ 65	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,70% [3,90%; 21,50%] p=0,0046	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9999								
< 75	26/139 (18,7%)	NA [NA; NA]	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,70% [12,20%; 25,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥ 75	3/12 (25,0%)	NA [8,77; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455	NA [NA; NA] NA

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,9998								
Männlich	15/67 (22,4%)	NA [15,44; NA]	0/62 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,40% [12,40%; 32,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Weiblich	14/84 (16,7%)	NA [NA; NA]	0/93 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [8,70%; 24,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9998								
< 80	23/130 (17,7%)	NA [NA; NA]	0/128 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,70% [11,10%; 24,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥ 80	6/21 (28,6%)	NA [4,17; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [9,20%; 47,90%] p=0,0038	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,9999								
0	14/59 (23,7%)	NA [15,44; NA]	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,70% [12,90%; 34,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
1	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	0/97 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,30% [8,80%; 23,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9999								
Nein	24/116 (20,7%)	NA [NA; NA]	0/117 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,70% [13,30%; 28,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Ja	5/35 (14,3%)	NA [15,44; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [2,70%; 25,90%] p=0,0157	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,9999								
Nein	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,50% [12,00%; 28,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Ja	11/63 (17,5%)	NA [15,44; NA]	0/64 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,50% [8,10%; 26,80%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=1,0000								
Asiatisch	18/96 (18,8%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,80% [10,90%; 26,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht asiatisch	10/52 (19,2%)	NA [15,44; NA]	0/62 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,20% [8,50%; 29,90%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	63/151 (41,7%)	NA [10,64; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	57,23 [13,29; 246,39] p<0,0001	31,56 [8,01; 124,28] p<0,0001	40,40% [32,40%; 48,50%] p<0,0001	48,89 [11,73; 203,70] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,9835								
< 65	44/96 (45,8%)	NA [0,03; NA]	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	38,08 [8,86; 163,56] p<0,0001	21,08 [5,26; 84,47] p<0,0001	43,70% [33,30%; 54,10%] p<0,0001	31,50 [7,43; 133,43] p<0,0001
≥ 65	19/55 (34,5%)	NA [11,07; NA]	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,50% [22,00%; 47,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9876								
< 75	58/139 (41,7%)	NA [10,64; NA]	2/140 (1,4%)	NA [NA; NA]	49,41 [11,75; 207,71] p<0,0001	29,21 [7,28; 117,26] p<0,0001	40,30% [31,90%; 48,70%] p<0,0001	43,47 [10,41; 181,47] p<0,0001
≥ 75	5/12 (41,7%)	11,07 [0,03; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,8646								
Männlich	30/67 (44,8%)	NA [0,03; NA]	1/62 (1,6%)	NA [NA; NA]	49,46 [6,47; 378,02] p<0,0001	27,76 [3,90; 197,52] p=0,0009	43,20% [30,90%; 55,50%] p<0,0001	41,35 [5,51; 310,47] p=0,0003
Weiblich	33/84 (39,3%)	NA [11,07; NA]	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	59,53 [7,91; 448,15] p<0,0001	36,54 [5,11; 261,32] p=0,0003	38,20% [27,60%; 48,90%] p<0,0001	53,64 [7,16; 401,71] p=0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9833								
< 80	52/130 (40,0%)	NA [10,64; NA]	2/128 (1,6%)	NA [NA; NA]	42,00 [9,95; 177,31] p<0,0001	25,60 [6,37; 102,89] p<0,0001	38,40% [29,70%; 47,10%] p<0,0001	37,23 [8,88; 156,04] p<0,0001
≥ 80	11/21 (52,4%)	11,07 [0,03; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	52,40% [31,00%; 73,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,9862								
0	28/59 (47,5%)	NA [0,03; NA]	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	25,29 [5,64; 113,36] p<0,0001	13,76 [3,44; 55,15] p=0,0002	44,00% [30,40%; 57,60%] p<0,0001	21,74 [4,95; 95,40] p<0,0001
1	35/92 (38,0%)	NA [11,07; NA]	0/97 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,00% [28,10%; 48,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9872								
Nein	45/116 (38,8%)	NA [11,07; NA]	2/117 (1,7%)	NA [NA; NA]	36,44 [8,57; 154,89] p<0,0001	22,69 [5,64; 91,38] p<0,0001	37,10% [27,90%; 46,30%] p<0,0001	31,32 [7,45; 131,58] p<0,0001
Ja	18/35 (51,4%)	0,03 [0,03; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	51,40% [34,90%; 68,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,9828								
Nein	34/88 (38,6%)	NA [11,07; NA]	2/91 (2,2%)	NA [NA; NA]	28,02 [6,47; 121,33] p<0,0001	17,58 [4,35; 70,98] p<0,0001	36,40% [25,80%; 47,00%] p<0,0001	23,79 [5,58; 101,48] p<0,0001
Ja	29/63 (46,0%)	NA [0,03; NA]	0/64 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	46,00% [33,70%; 58,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen auf Ebene Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9997								
Asiatisch	32/96 (33,3%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [23,90%; 42,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht asiatisch	29/52 (55,8%)	0,03 [0,03; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	37,83 [8,35; 171,46] p<0,0001	17,29 [4,33; 69,04] p<0,0001	52,50% [38,30%; 66,70%] p<0,0001	31,56 [7,16; 139,03] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Unerwünschte Ereignisse* nach SOC und PT in einem Studienarm für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt für signifikante SOC und PT

Anhang 4-G Tabelle 4-148: 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, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	137/151 (90,7%)	0,43 [0,36; 0,49]	53/155 (34,2%)	NA [8,97; NA]	17,55 [9,30; 33,10] p<0,0001	2,65 [2,12; 3,33] p<0,0001	56,50% [47,60%; 65,30%] p<0,0001	6,13 [4,38; 8,58] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0103								
< 75	126/139 (90,6%)	0,43 [0,36; 0,46]	43/140 (30,7%)	NA [NA; NA]	21,86 [11,14; 42,92] p<0,0001	2,95 [2,29; 3,81] p<0,0001	59,90% [50,90%; 69,00%] p<0,0001	7,16 [4,97; 10,33] p<0,0001
≥ 75	11/12 (91,7%)	0,49 [0,30; 3,25]	10/15 (66,7%)	2,30 [0,72; NA]	5,50 [0,55; 55,49] p=0,1276	1,38 [0,93; 2,04] p=0,1154	25,00% [-3,50%; 53,50%] p=0,0858	2,26 [0,92; 5,57] p=0,0752
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,6555								
< 80	117/130 (90,0%)	0,43 [0,36; 0,49]	39/128 (30,5%)	NA [NA; NA]	20,54 [10,35; 40,77] p<0,0001	2,95 [2,26; 3,86] p<0,0001	59,50% [50,00%; 69,00%] p<0,0001	6,38 [4,38; 9,31] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
≥ 80	20/21 (95,2%)	0,39 [0,26; 0,49]	14/27 (51,9%)	7,49 [4,76; NA]	18,57 [2,17; 158,73] p=0,0012	1,84 [1,26; 2,67] p=0,0015	43,40% [22,50%; 64,30%] p<0,0001	13,85 [5,00; 38,33] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,7654								
Nein	106/116 (91,4%)	0,43 [0,36; 0,49]	40/117 (34,2%)	NA [8,54; NA]	20,41 [9,61; 43,31] p<0,0001	2,67 [2,07; 3,46] p<0,0001	57,20% [47,20%; 67,20%] p<0,0001	6,82 [4,63; 10,06] p<0,0001
Ja	31/35 (88,6%)	0,39 [0,33; 0,49]	13/38 (34,2%)	NA [6,24; NA]	14,90 [4,32; 51,42] p<0,0001	2,59 [1,64; 4,09] p<0,0001	54,40% [36,00%; 72,80%] p<0,0001	5,32 [2,72; 10,39] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,0053								
Asiatisch	86/96 (89,6%)	0,38 [0,33; 0,46]	27/89 (30,3%)	NA [8,97; NA]	19,75 [8,91; 43,76] p<0,0001	2,95 [2,14; 4,08] p<0,0001	59,20% [47,90%; 70,60%] p<0,0001	7,33 [4,66; 11,52] p<0,0001
Nicht asiatisch	48/52 (92,3%)	0,48 [0,36; 0,53]	23/62 (37,1%)	NA [7,49; NA]	20,35 [6,49; 63,80] p<0,0001	2,49 [1,78; 3,47] p<0,0001	55,20% [41,20%; 69,20%] p<0,0001	5,41 [3,20; 9,13] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0803								
< 65	84/96 (87,5%)	0,38 [0,33; 0,49]	24/92 (26,1%)	NA [NA; NA]	19,83 [9,25; 42,54] p<0,0001	3,35 [2,36; 4,77] p<0,0001	61,40% [50,30%; 72,60%] p<0,0001	7,71 [4,81; 12,34] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] [b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
≥ 65	53/55 (96,4%)	0,46 [0,36; 0,49]	29/63 (46,0%)	7,59 [4,17; NA]	31,07 [6,96; 138,72] p<0,0001	2,09 [1,59; 2,75] p<0,0001	50,30% [37,10%; 63,60%] p<0,0001	5,50 [3,34; 9,07] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,5867								
Nein	82/88 (93,2%)	0,43 [0,36; 0,49]	35/91 (38,5%)	NA [7,49; NA]	21,87 [8,63; 55,44] p<0,0001	2,42 [1,86; 3,16] p<0,0001	54,70% [43,40%; 66,00%] p<0,0001	6,85 [4,46; 10,51] p<0,0001
Ja	55/63 (87,3%)	0,39 [0,33; 0,49]	18/64 (28,1%)	NA [NA; NA]	17,57 [7,00; 44,10] p<0,0001	3,10 [2,08; 4,64] p<0,0001	59,20% [45,40%; 72,90%] p<0,0001	6,25 [3,60; 10,84] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,1501								
1	80/92 (87,0%)	0,43 [0,36; 0,49]	36/97 (37,1%)	NA [7,59; NA]	11,30 [5,43; 23,52] p<0,0001	2,34 [1,79; 3,07] p<0,0001	49,80% [38,00%; 61,70%] p<0,0001	5,19 [3,44; 7,83] p<0,0001
0	57/59 (96,6%)	0,43 [0,33; 0,49]	17/58 (29,3%)	NA [NA; NA]	68,73 [15,05; 314,00] p<0,0001	3,30 [2,20; 4,93] p<0,0001	67,30% [54,70%; 79,90%] p<0,0001	8,47 [4,76; 15,07] p<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,4031								
Weiblich	76/84 (90,5%)	0,43 [0,33; 0,49]	34/93 (36,6%)	NA [7,59; NA]	16,48 [7,10; 38,26] p<0,0001	2,48 [1,88; 3,26] p<0,0001	53,90% [42,30%; 65,50%] p<0,0001	5,71 [3,72; 8,78] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] [b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Männlich	61/67 (91,0%)	0,43 [0,33; 0,49]	19/62 (30,6%)	NA [8,97; NA]	23,01 [8,49; 62,38] p<0,0001	2,97 [2,03; 4,35] p<0,0001	60,40% [47,00%; 73,80%] p<0,0001	7,30 [4,26; 12,49] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	128/151 (84,8%)	0,23 [0,16; 0,26]	112/155 (72,3%)	0,39 [0,23; 0,92]	2,13 [1,21; 3,74] p=0,0081	1,17 [1,04; 1,32] p=0,0087	12,50% [3,40%; 21,60%] p=0,0072	1,35 [1,05; 1,75] p=0,0208
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,5078								
< 75	117/139 (84,2%)	0,23 [0,16; 0,30]	99/140 (70,7%)	0,56 [0,23; 1,12]	2,20 [1,23; 3,95] p=0,0073	1,19 [1,05; 1,35] p=0,0080	13,50% [3,80%; 23,10%] p=0,0064	1,39 [1,06; 1,82] p=0,0158
≥ 75	11/12 (91,7%)	0,16 [0,10; 3,61]	13/15 (86,7%)	0,16 [0,07; 0,33]	1,69 [0,14; 21,27] p=0,6869	1,06 [0,81; 1,37] p=0,6745	5,00% [-18,20%; 28,20%] p=0,6734	1,09 [0,49; 2,45] p=0,8306
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,4539								
< 80	108/130 (83,1%)	0,26 [0,16; 0,33]	92/128 (71,9%)	0,66 [0,26; 1,22]	1,92 [1,05; 3,50] p=0,0315	1,16 [1,01; 1,32] p=0,0332	11,20% [1,10%; 21,30%] p=0,0299	1,33 [1,00; 1,75] p=0,0465
≥ 80	20/21 (95,2%)	0,10 [0,07; 0,26]	20/27 (74,1%)	0,13 [0,07; 0,72]	7,00 [0,79; 62,24] p=0,0534	1,29 [1,01; 1,64] p=0,0425	21,20% [2,30%; 40,00%] p=0,0280	1,53 [0,82; 2,87] p=0,1802

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,1399								
Nein	100/116 (86,2%)	0,21 [0,16; 0,26]	81/117 (69,2%)	0,62 [0,26; 1,45]	2,78 [1,44; 5,36] p=0,0019	1,25 [1,08; 1,43] p=0,0023	17,00% [6,50%; 27,40%] p=0,0015	1,51 [1,12; 2,02] p=0,0064
Ja	28/35 (80,0%)	0,26 [0,13; 0,59]	31/38 (81,6%)	0,23 [0,10; 0,76]	0,90 [0,28; 2,90] p=0,8650	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8643	-1,60% [-19,70%; 16,50%] p=0,8642	0,98 [0,59; 1,63] p=0,9351
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,7917								
Asiatisch	79/96 (82,3%)	0,26 [0,16; 0,49]	58/89 (65,2%)	0,89 [0,26; 3,68]	2,48 [1,26; 4,91] p=0,0081	1,26 [1,06; 1,51] p=0,0102	17,10% [4,60%; 29,60%] p=0,0073	1,50 [1,07; 2,11] p=0,0188
Nicht asiatisch	46/52 (88,5%)	0,16 [0,13; 0,26]	50/62 (80,6%)	0,26 [0,13; 0,82]	1,84 [0,64; 5,30] p=0,2564	1,10 [0,94; 1,28] p=0,2468	7,80% [-5,30%; 20,90%] p=0,2429	1,25 [0,83; 1,87] p=0,2860
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,3416								
< 65	79/96 (82,3%)	0,23 [0,16; 0,39]	68/92 (73,9%)	0,49 [0,20; 1,08]	1,64 [0,81; 3,31] p=0,1654	1,11 [0,96; 1,30] p=0,1684	8,40% [-3,40%; 20,20%] p=0,1634	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2233
≥ 65	49/55 (89,1%)	0,16 [0,13; 0,33]	44/63 (69,8%)	0,30 [0,16; 2,10]	3,53 [1,29; 9,63] p=0,0110	1,28 [1,06; 1,54] p=0,0106	19,20% [5,20%; 33,30%] p=0,0071	1,54 [1,02; 2,33] p=0,0397

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0266								
Nein	74/88 (84,1%)	0,26 [0,16; 0,46]	56/91 (61,5%)	0,89 [0,30; 4,50]	3,30 [1,62; 6,72] p=0,0007	1,37 [1,13; 1,65] p=0,0010	22,60% [10,00%; 35,10%] p=0,0004	1,72 [1,22; 2,44] p=0,0022
Ja	54/63 (85,7%)	0,16 [0,13; 0,26]	56/64 (87,5%)	0,16 [0,13; 0,33]	0,86 [0,31; 2,38] p=0,7685	0,98 [0,85; 1,12] p=0,7678	-1,80% [-13,60%; 10,10%] p=0,7676	0,96 [0,66; 1,40] p=0,8497
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,3567								
1	76/92 (82,6%)	0,18 [0,16; 0,26]	68/97 (70,1%)	0,76 [0,26; 2,89]	2,03 [1,01; 4,05] p=0,0442	1,18 [1,00; 1,38] p=0,0447	12,50% [0,50%; 24,50%] p=0,0404	1,48 [1,06; 2,06] p=0,0199
0	52/59 (88,1%)	0,26 [0,13; 0,46]	44/58 (75,9%)	0,21 [0,13; 0,82]	2,36 [0,88; 6,38] p=0,0850	1,16 [0,98; 1,38] p=0,0888	12,30% [-1,50%; 26,00%] p=0,0804	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4432
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,6633								
Weiblich	71/84 (84,5%)	0,26 [0,16; 0,39]	66/93 (71,0%)	0,33 [0,16; 0,89]	2,23 [1,06; 4,69] p=0,0318	1,19 [1,02; 1,40] p=0,0311	13,60% [1,50%; 25,60%] p=0,0273	1,28 [0,92; 1,80] p=0,1429
Männlich	57/67 (85,1%)	0,16 [0,13; 0,26]	46/62 (74,2%)	0,44 [0,16; 1,45]	1,98 [0,82; 4,78] p=0,1252	1,15 [0,96; 1,37] p=0,1314	10,90% [-3,00%; 24,70%] p=0,1232	1,45 [0,98; 2,14] p=0,0638

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	120/151 (79,5%)	2,10 [1,84; 2,66]	65/155 (41,9%)	9,96 [7,39; 16,36]	5,21 [3,15; 8,62] p<0,0001	1,89 [1,54; 2,31] p<0,0001	37,40% [27,30%; 47,60%] p<0,0001	3,14 [2,30; 4,28] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0527								
< 75	112/139 (80,6%)	2,14 [1,84; 2,69]	54/140 (38,6%)	10,91 [7,66; 16,36]	6,61 [3,85; 11,35] p<0,0001	2,09 [1,67; 2,62] p<0,0001	42,00% [31,60%; 52,40%] p<0,0001	3,44 [2,48; 4,78] p<0,0001
≥ 75	8/12 (66,7%)	1,66 [0,20; NA]	11/15 (73,3%)	4,30 [0,89; 10,45]	0,73 [0,14; 3,82] p=0,7114	0,91 [0,55; 1,50] p=0,7104	-6,70% [-41,50%; 28,10%] p=0,7074	1,19 [0,47; 2,99] p=0,7172
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,3168								
< 80	101/130 (77,7%)	2,37 [1,84; 2,79]	54/128 (42,2%)	9,49 [7,39; 16,36]	4,77 [2,78; 8,21] p<0,0001	1,84 [1,47; 2,30] p<0,0001	35,50% [24,40%; 46,70%] p<0,0001	2,86 [2,05; 3,99] p<0,0001
≥ 80	19/21 (90,5%)	1,91 [0,82; 2,33]	11/27 (40,7%)	NA [3,25; NA]	13,82 [2,66; 71,73] p=0,0005	2,22 [1,38; 3,57] p=0,0010	49,70% [27,30%; 72,10%] p<0,0001	4,18 [1,97; 8,88] p=0,0002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,8143								
Nein	92/116 (79,3%)	2,10 [1,68; 2,66]	51/117 (43,6%)	9,49 [7,36; NA]	4,96 [2,78; 8,85] p<0,0001	1,82 [1,45; 2,28] p<0,0001	35,70% [24,10%; 47,30%] p<0,0001	3,08 [2,18; 4,36] p<0,0001
Ja	28/35 (80,0%)	2,14 [1,41; 2,83]	14/38 (36,8%)	16,36 [5,09; 16,36]	6,86 [2,38; 19,76] p=0,0002	2,17 [1,39; 3,40] p=0,0007	43,20% [22,90%; 63,40%] p<0,0001	3,42 [1,75; 6,66] p=0,0003

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,0512								
Asiatisch	83/96 (86,5%)	2,10 [1,81; 2,66]	34/89 (38,2%)	10,91 [7,49; 16,36]	10,33 [5,01; 21,31] p<0,0001	2,26 [1,72; 2,98] p<0,0001	48,30% [36,10%; 60,50%] p<0,0001	4,15 [2,76; 6,24] p<0,0001
Nicht asiatisch	35/52 (67,3%)	2,33 [1,58; 7,69]	30/62 (48,4%)	7,36 [5,09; NA]	2,20 [1,02; 4,71] p=0,0430	1,39 [1,01; 1,91] p=0,0428	18,90% [1,10%; 36,70%] p=0,0374	1,77 [1,08; 2,90] p=0,0231
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0321								
< 65	82/96 (85,4%)	2,04 [1,51; 2,66]	34/92 (37,0%)	10,91 [7,39; 16,36]	9,99 [4,92; 20,27] p<0,0001	2,31 [1,75; 3,06] p<0,0001	48,50% [36,30%; 60,60%] p<0,0001	4,08 [2,71; 6,15] p<0,0001
≥ 65	38/55 (69,1%)	2,37 [1,84; 6,74]	31/63 (49,2%)	9,49 [4,67; 15,70]	2,31 [1,08; 4,91] p=0,0295	1,40 [1,03; 1,91] p=0,0302	19,90% [2,50%; 37,20%] p=0,0248	2,06 [1,27; 3,33] p=0,0034
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,9660								
Nein	74/88 (84,1%)	2,04 [1,54; 2,66]	42/91 (46,2%)	9,17 [6,64; 16,36]	6,17 [3,05; 12,47] p<0,0001	1,82 [1,43; 2,32] p<0,0001	37,90% [25,20%; 50,70%] p<0,0001	3,21 [2,18; 4,75] p<0,0001
Ja	46/63 (73,0%)	2,50 [1,87; 3,55]	23/64 (35,9%)	10,45 [7,13; NA]	4,82 [2,27; 10,26] p<0,0001	2,03 [1,42; 2,91] p=0,0001	37,10% [21,00%; 53,20%] p<0,0001	3,08 [1,86; 5,12] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,3307								
1	73/92 (79,3%)	2,33 [1,54; 2,66]	39/97 (40,2%)	10,91 [7,39; NA]	5,71 [2,99; 10,92] p<0,0001	1,97 [1,51; 2,57] p<0,0001	39,10% [26,30%; 51,90%] p<0,0001	3,52 [2,37; 5,23] p<0,0001
0	47/59 (79,7%)	2,10 [1,58; 3,48]	26/58 (44,8%)	9,17 [7,06; 16,36]	4,82 [2,13; 10,93] p=0,0001	1,78 [1,30; 2,43] p=0,0003	34,80% [18,40%; 51,20%] p<0,0001	2,56 [1,57; 4,17] p=0,0002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,5251								
Weiblich	67/84 (79,8%)	2,10 [1,54; 2,66]	43/93 (46,2%)	9,96 [6,64; 16,36]	4,58 [2,34; 8,96] p<0,0001	1,73 [1,35; 2,20] p<0,0001	33,50% [20,20%; 46,80%] p<0,0001	2,85 [1,93; 4,22] p<0,0001
Männlich	53/67 (79,1%)	2,33 [1,68; 3,65]	22/62 (35,5%)	15,70 [7,36; NA]	6,88 [3,14; 15,10] p<0,0001	2,23 [1,56; 3,19] p<0,0001	43,60% [28,20%; 59,00%] p<0,0001	3,57 [2,16; 5,90] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	115/151 (76,2%)	0,99 [0,53; 1,51]	81/155 (52,3%)	6,21 [4,21; 11,56]	3,00 [1,83; 4,92] p<0,0001	1,47 [1,23; 1,75] p<0,0001	24,20% [13,90%; 34,50%] p<0,0001	1,96 [1,47; 2,62] p<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,6918								
< 75	106/139 (76,3%)	0,99 [0,49; 1,81]	73/140 (52,1%)	6,14 [3,48; NA]	2,95 [1,77; 4,92] p<0,0001	1,46 [1,22; 1,76] p<0,0001	24,10% [13,20%; 35,00%] p<0,0001	1,88 [1,39; 2,53] p<0,0001
≥ 75	9/12 (75,0%)	1,38 [0,16; 10,15]	8/15 (53,3%)	7,49 [2,37; NA]	2,63 [0,50; 13,72] p=0,2556	1,41 [0,79; 2,50] p=0,2453	21,70% [-13,50%; 56,80%] p=0,2274	2,46 [0,93; 6,50] p=0,0705
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,5055								
< 80	101/130 (77,7%)	1,15 [0,53; 1,51]	70/128 (54,7%)	5,72 [2,76; 10,32]	2,89 [1,68; 4,95] p<0,0001	1,42 [1,18; 1,71] p=0,0002	23,00% [11,80%; 34,20%] p<0,0001	1,81 [1,33; 2,46] p=0,0001
≥ 80	14/21 (66,7%)	0,76 [0,26; 10,68]	11/27 (40,7%)	NA [3,25; NA]	2,91 [0,89; 9,55] p=0,0776	1,64 [0,95; 2,83] p=0,0772	25,90% [-1,50%; 53,30%] p=0,0635	2,53 [1,14; 5,62] p=0,0229

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,1432								
Nein	88/116 (75,9%)	1,41 [0,62; 2,14]	55/117 (47,0%)	8,31 [5,32; NA]	3,54 [2,02; 6,20] p<0,0001	1,61 [1,30; 2,01] p<0,0001	28,90% [16,90%; 40,80%] p<0,0001	2,19 [1,56; 3,07] p<0,0001
Ja	27/35 (77,1%)	0,53 [0,30; 1,31]	26/38 (68,4%)	2,28 [0,69; 4,99]	1,56 [0,55; 4,43] p=0,4071	1,13 [0,85; 1,49] p=0,4033	8,70% [-11,60%; 29,00%] p=0,3997	1,36 [0,79; 2,36] p=0,2647
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9783								
Asiatisch	74/96 (77,1%)	0,92 [0,46; 1,48]	49/89 (55,1%)	6,01 [2,50; 11,56]	2,75 [1,46; 5,17] p=0,0016	1,40 [1,13; 1,74] p=0,0024	22,00% [8,70%; 35,30%] p=0,0012	1,81 [1,26; 2,60] p=0,0014
Nicht asiatisch	38/52 (73,1%)	1,40 [0,53; 5,16]	30/62 (48,4%)	8,31 [3,22; NA]	2,90 [1,31; 6,38] p=0,0077	1,51 [1,11; 2,05] p=0,0082	24,70% [7,40%; 42,00%] p=0,0052	1,92 [1,19; 3,11] p=0,0080
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,7770								
< 65	72/96 (75,0%)	1,31 [0,49; 2,30]	45/92 (48,9%)	7,52 [3,25; NA]	3,13 [1,69; 5,81] p=0,0002	1,53 [1,21; 1,95] p=0,0004	26,10% [12,70%; 39,50%] p=0,0001	1,88 [1,29; 2,74] p=0,0009
≥ 65	43/55 (78,2%)	0,99 [0,46; 1,81]	36/63 (57,1%)	6,01 [3,22; 10,32]	2,69 [1,19; 6,05] p=0,0158	1,37 [1,06; 1,77] p=0,0161	21,00% [4,70%; 37,40%] p=0,0118	2,06 [1,32; 3,23] p=0,0015

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,4476								
Nein	65/88 (73,9%)	1,35 [0,62; 2,30]	44/91 (48,4%)	7,52 [4,63; NA]	3,02 [1,61; 5,66] p=0,0005	1,53 [1,19; 1,95] p=0,0007	25,50% [11,70%; 39,30%] p=0,0003	2,16 [1,47; 3,18] p<0,0001
Ja	50/63 (79,4%)	0,79 [0,36; 1,81]	37/64 (57,8%)	4,14 [1,38; NA]	2,81 [1,28; 6,16] p=0,0092	1,37 [1,07; 1,75] p=0,0110	21,60% [5,90%; 37,20%] p=0,0071	1,63 [1,07; 2,50] p=0,0242
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,6016								
1	72/92 (78,3%)	0,69 [0,46; 1,38]	57/97 (58,8%)	4,67 [2,33; 7,52]	2,53 [1,33; 4,79] p=0,0041	1,33 [1,09; 1,62] p=0,0047	19,50% [6,60%; 32,40%] p=0,0031	1,84 [1,29; 2,61] p=0,0007
0	43/59 (72,9%)	2,07 [0,69; 6,24]	24/58 (41,4%)	NA [5,03; NA]	3,81 [1,75; 8,27] p=0,0006	1,76 [1,25; 2,48] p=0,0012	31,50% [14,50%; 48,50%] p=0,0003	2,19 [1,33; 3,62] p=0,0021
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,6359								
Weiblich	62/84 (73,8%)	1,45 [0,62; 3,02]	48/93 (51,6%)	6,21 [3,52; NA]	2,64 [1,40; 4,98] p=0,0024	1,43 [1,13; 1,81] p=0,0028	22,20% [8,40%; 36,00%] p=0,0017	1,83 [1,25; 2,67] p=0,0018
Männlich	53/67 (79,1%)	0,69 [0,33; 1,41]	33/62 (53,2%)	8,31 [2,50; NA]	3,33 [1,54; 7,20] p=0,0019	1,49 [1,14; 1,94] p=0,0032	25,90% [10,10%; 41,70%] p=0,0013	2,03 [1,31; 3,15] p=0,0015

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	70/151 (46,4%)	NA [5,75; NA]	15/155 (9,7%)	NA [15,38; NA]	8,47 [4,50; 15,97] p<0,0001	4,78 [2,88; 7,94] p<0,0001	36,70% [27,50%; 45,80%] p<0,0001	5,24 [3,00; 9,18] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0280								
< 75	65/139 (46,8%)	NA [5,16; NA]	10/140 (7,1%)	NA [15,38; NA]	11,42 [5,53; 23,56] p<0,0001	6,55 [3,51; 12,21] p<0,0001	39,60% [30,30%; 48,90%] p<0,0001	7,04 [3,61; 13,72] p<0,0001
≥ 75	5/12 (41,7%)	11,07 [0,03; NA]	5/15 (33,3%)	NA [6,34; NA]	1,43 [0,30; 6,88] p=0,6619	1,25 [0,47; 3,33] p=0,6554	8,30% [-28,40%; 45,00%] p=0,6563	1,66 [0,47; 5,84] p=0,4322
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,5149								
< 80	57/130 (43,8%)	NA [5,75; NA]	10/128 (7,8%)	NA [14,09; NA]	9,21 [4,43; 19,17] p<0,0001	5,61 [3,00; 10,50] p<0,0001	36,00% [26,30%; 45,70%] p<0,0001	5,94 [3,03; 11,66] p<0,0001
≥ 80	13/21 (61,9%)	6,64 [0,03; NA]	5/27 (18,5%)	NA [9,59; NA]	7,15 [1,93; 26,52] p=0,0023	3,34 [1,42; 7,89] p=0,0059	43,40% [18,00%; 68,80%] p=0,0008	4,03 [1,43; 11,37] p=0,0084

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,8533								
Nein	50/116 (43,1%)	NA [8,15; NA]	10/117 (8,5%)	NA [15,38; NA]	8,11 [3,85; 17,08] p<0,0001	5,04 [2,69; 9,46] p<0,0001	34,60% [24,20%; 44,90%] p<0,0001	5,42 [2,74; 10,69] p<0,0001
Ja	20/35 (57,1%)	0,03 [0,03; NA]	5/38 (13,2%)	14,09 [9,59; NA]	8,80 [2,77; 27,92] p<0,0001	4,34 [1,83; 10,32] p=0,0009	44,00% [24,40%; 63,60%] p<0,0001	4,89 [1,82; 13,18] p=0,0017
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,8534								
Asiatisch	36/96 (37,5%)	NA [11,07; NA]	7/89 (7,9%)	NA [14,09; NA]	7,03 [2,93; 16,87] p<0,0001	4,77 [2,24; 10,16] p<0,0001	29,60% [18,50%; 40,80%] p<0,0001	4,75 [2,11; 10,70] p=0,0002
Nicht asiatisch	32/52 (61,5%)	0,03 [0,03; 11,07]	7/62 (11,3%)	NA [NA; NA]	12,57 [4,79; 32,99] p<0,0001	5,45 [2,63; 11,31] p<0,0001	50,20% [34,90%; 65,60%] p<0,0001	6,78 [2,97; 15,45] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,1358								
< 65	50/96 (52,1%)	9,04 [0,03; NA]	7/92 (7,6%)	NA [14,09; NA]	13,20 [5,54; 31,46] p<0,0001	6,84 [3,27; 14,31] p<0,0001	44,50% [33,10%; 55,80%] p<0,0001	7,55 [3,42; 16,68] p<0,0001
≥ 65	20/55 (36,4%)	NA [8,15; NA]	8/63 (12,7%)	15,38 [15,38; NA]	3,93 [1,56; 9,89] p=0,0027	2,86 [1,37; 5,98] p=0,0051	23,70% [8,50%; 38,80%] p=0,0022	2,99 [1,31; 6,83] p=0,0094

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,9249								
Nein	37/88 (42,0%)	NA [6,64; NA]	8/91 (8,8%)	NA [14,09; NA]	7,53 [3,25; 17,43] p<0,0001	4,78 [2,36; 9,69] p<0,0001	33,30% [21,40%; 45,10%] p<0,0001	5,10 [2,37; 10,97] p<0,0001
Ja	33/63 (52,4%)	8,15 [0,03; NA]	7/64 (10,9%)	NA [15,38; NA]	8,96 [3,54; 22,65] p<0,0001	4,79 [2,29; 10,02] p<0,0001	41,40% [26,90%; 56,00%] p<0,0001	5,26 [2,32; 11,92] p<0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,4774								
1	39/92 (42,4%)	NA [7,20; NA]	7/97 (7,2%)	NA [15,38; NA]	9,46 [3,95; 22,65] p<0,0001	5,87 [2,77; 12,46] p<0,0001	35,20% [23,80%; 46,50%] p<0,0001	6,21 [2,77; 13,91] p<0,0001
0	31/59 (52,5%)	8,15 [0,03; NA]	8/58 (13,8%)	NA [14,09; NA]	6,92 [2,80; 17,10] p<0,0001	3,81 [1,92; 7,58] p=0,0001	38,70% [23,20%; 54,30%] p<0,0001	4,17 [1,91; 9,10] p=0,0003
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,9033								
Weiblich	37/84 (44,0%)	NA [1,84; NA]	8/93 (8,6%)	NA [14,09; NA]	8,36 [3,60; 19,44] p<0,0001	5,12 [2,53; 10,36] p<0,0001	35,40% [23,40%; 47,50%] p<0,0001	5,33 [2,47; 11,47] p<0,0001
Männlich	33/67 (49,3%)	9,04 [0,03; NA]	7/62 (11,3%)	NA [15,38; NA]	7,63 [3,04; 19,15] p<0,0001	4,36 [2,08; 9,13] p<0,0001	38,00% [23,60%; 52,30%] p<0,0001	5,08 [2,24; 11,51] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-153: 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, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	31/151 (20,5%)	22,57 [22,57; NA]	11/155 (7,1%)	NA [NA; NA]	3,50 [1,67; 7,34] p=0,0006	2,90 [1,52; 5,50] p=0,0012	13,50% [6,00%; 21,00%] p=0,0004	2,52 [1,26; 5,06] p=0,0092
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,5041								
< 80	24/130 (18,5%)	NA [NA; NA]	9/128 (7,0%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,33; 6,73] p=0,0061	2,63 [1,27; 5,43] p=0,0092	11,40% [3,40%; 19,40%] p=0,0051	2,15 [0,99; 4,66] p=0,0538
≥ 80	7/21 (33,3%)	22,57 [7,92; 22,57]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	6,25 [1,14; 34,29] p=0,0239	4,50 [1,04; 19,46] p=0,0441	25,90% [3,50%; 48,40%] p=0,0236	3,53 [0,70; 17,69] p=0,1247
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,5913								
< 75	29/139 (20,9%)	22,57 [22,57; NA]	9/140 (6,4%)	NA [NA; NA]	3,84 [1,74; 8,45] p=0,0005	3,25 [1,59; 6,60] p=0,0012	14,40% [6,60%; 22,30%] p=0,0003	2,61 [1,22; 5,56] p=0,0130
≥ 75	2/12 (16,7%)	NA [1,77; NA]	2/15 (13,3%)	NA [9,59; NA]	1,30 [0,15; 10,90] p=0,8121	1,25 [0,20; 7,62] p=0,8088	3,30% [-23,90%; 30,50%] p=0,8103	1,32 [0,18; 9,76] p=0,7834

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,2462								
Nein	23/116 (19,8%)	22,57 [22,57; NA]	10/117 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,20; 5,85] p=0,0137	2,32 [1,16; 4,66] p=0,0179	11,30% [2,40%; 20,10%] p=0,0125	1,98 [0,94; 4,20] p=0,0736
Ja	8/35 (22,9%)	NA [14,29; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	10,96 [1,29; 92,92] p=0,0091	8,69 [1,14; 65,97] p=0,0366	20,20% [5,40%; 35,00%] p=0,0074	6,12 [0,75; 49,95] p=0,0909
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,7602								
1	23/92 (25,0%)	NA [15,01; NA]	9/97 (9,3%)	NA [NA; NA]	3,26 [1,42; 7,49] p=0,0041	2,69 [1,32; 5,51] p=0,0067	15,70% [5,20%; 26,30%] p=0,0035	2,45 [1,13; 5,34] p=0,0240
0	8/59 (13,6%)	22,57 [18,89; 22,57]	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	4,39 [0,89; 21,65] p=0,0515	3,93 [0,87; 17,74] p=0,0749	10,10% [0,20%; 20,00%] p=0,0457	2,98 [0,63; 14,20] p=0,1704
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,7549								
Asiatisch	18/96 (18,8%)	NA [18,89; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	4,90 [1,59; 15,12] p=0,0028	4,17 [1,47; 11,85] p=0,0073	14,30% [5,30%; 23,20%] p=0,0017	3,31 [1,11; 9,87] p=0,0322
Nicht asiatisch	12/52 (23,1%)	22,57 [14,29; 22,57]	7/62 (11,3%)	NA [11,43; NA]	2,36 [0,85; 6,52] p=0,0940	2,04 [0,87; 4,81] p=0,1017	11,80% [-2,10%; 25,70%] p=0,0965	1,75 [0,68; 4,50] p=0,2490

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,5621								
Nein	20/88 (22,7%)	22,57 [18,89; NA]	6/91 (6,6%)	NA [NA; NA]	4,17 [1,58; 10,95] p=0,0023	3,45 [1,45; 8,18] p=0,0050	16,10% [6,00%; 26,30%] p=0,0018	3,03 [1,20; 7,64] p=0,0189
Ja	11/63 (17,5%)	NA [15,01; NA]	5/64 (7,8%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,81; 7,66] p=0,1027	2,23 [0,82; 6,07] p=0,1143	9,60% [-1,80%; 21,10%] p=0,0986	1,62 [0,56; 4,73] p=0,3749
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,8955								
Männlich	17/67 (25,4%)	22,57 [14,29; NA]	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	3,17 [1,16; 8,68] p=0,0205	2,62 [1,10; 6,22] p=0,0288	15,70% [2,90%; 28,50%] p=0,0159	2,28 [0,89; 5,82] p=0,0843
Weiblich	14/84 (16,7%)	NA [18,89; NA]	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	3,52 [1,21; 10,24] p=0,0157	3,10 [1,17; 8,24] p=0,0233	11,30% [2,10%; 20,50%] p=0,0161	2,34 [0,83; 6,64] p=0,1095
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,0166								
< 65	24/96 (25,0%)	22,57 [22,57; NA]	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	9,89 [2,86; 34,16] p<0,0001	7,67 [2,39; 24,59] p=0,0006	21,70% [12,30%; 31,10%] p<0,0001	6,17 [1,85; 20,60] p=0,0031
≥ 65	7/55 (12,7%)	NA [18,89; NA]	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,34; 2,97] p=0,9963	1,00 [0,39; 2,59] p=0,9963	0,00% [-12,00%; 12,10%] p=0,9963	0,85 [0,30; 2,41] p=0,7572

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)							

Anhang 4-G Tabelle 4-154: 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, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	23/151 (15,2%)	NA [NA; NA]	7/155 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,87 [1,59; 9,39] p=0,0016	3,41 [1,50; 7,71] p=0,0033	10,80% [4,20%; 17,40%] p=0,0013	3,25 [1,39; 7,61] p=0,0066
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,5406								
< 80	20/130 (15,4%)	NA [NA; NA]	5/128 (3,9%)	NA [NA; NA]	4,47 [1,62; 12,32] p=0,0019	3,94 [1,52; 10,18] p=0,0046	11,50% [4,40%; 18,50%] p=0,0014	3,58 [1,33; 9,59] p=0,0114
≥ 80	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,32; 13,78] p=0,4438	1,93 [0,35; 10,51] p=0,4478	6,90% [-11,10%; 24,80%] p=0,4522	2,07 [0,35; 12,43] p=0,4244
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9017								
< 75	19/139 (13,7%)	NA [NA; NA]	5/140 (3,6%)	NA [NA; NA]	4,28 [1,55; 11,80] p=0,0027	3,83 [1,47; 9,96] p=0,0060	10,10% [3,60%; 16,60%] p=0,0023	3,42 [1,27; 9,21] p=0,0152
≥ 75	4/12 (33,3%)	NA [0,53; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	3,25 [0,48; 22,00] p=0,2229	2,50 [0,55; 11,41] p=0,2368	20,00% [-11,70%; 51,70%] p=0,2168	3,33 [0,61; 18,33] p=0,1665

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,4716								
Nein	17/116 (14,7%)	NA [NA; NA]	6/117 (5,1%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,21; 8,38] p=0,0150	2,86 [1,17; 6,99] p=0,0214	9,50% [2,00%; 17,10%] p=0,0137	2,69 [1,06; 6,85] p=0,0380
Ja	6/35 (17,1%)	NA [13,93; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	7,66 [0,87; 67,19] p=0,0367	6,51 [0,82; 51,45] p=0,0755	14,50% [1,00%; 28,00%] p=0,0349	5,98 [0,71; 50,45] p=0,1001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,9861								
1	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	7/97 (7,2%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,97; 6,46] p=0,0521	2,26 [0,96; 5,29] p=0,0604	9,10% [0,00%; 18,20%] p=0,0513	2,26 [0,92; 5,56] p=0,0767
0	8/59 (13,6%)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,60% [4,80%; 22,30%] p=0,0023	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,8271								
Asiatisch	15/96 (15,6%)	NA [NA; NA]	3/89 (3,4%)	NA [NA; NA]	5,31 [1,48; 19,02] p=0,0051	4,63 [1,39; 15,48] p=0,0126	12,30% [4,10%; 20,40%] p=0,0033	3,94 [1,13; 13,71] p=0,0315
Nicht asiatisch	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	4/62 (6,5%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,75; 9,32] p=0,1233	2,38 [0,76; 7,47] p=0,1359	8,90% [-2,60%; 20,50%] p=0,1298	2,58 [0,78; 8,57] p=0,1216

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,9385								
Nein	13/88 (14,8%)	NA [NA; NA]	4/91 (4,4%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,18; 12,05] p=0,0182	3,36 [1,14; 9,91] p=0,0281	10,40% [1,90%; 18,90%] p=0,0171	3,19 [1,03; 9,86] p=0,0437
Ja	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	3/64 (4,7%)	NA [NA; NA]	3,84 [1,00; 14,68] p=0,0384	3,39 [0,98; 11,73] p=0,0543	11,20% [0,80%; 21,60%] p=0,0351	3,12 [0,85; 11,43] p=0,0857
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,5676								
Weiblich	15/84 (17,9%)	NA [NA; NA]	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	4,84 [1,54; 15,23] p=0,0037	4,15 [1,43; 12,02] p=0,0087	13,60% [4,40%; 22,70%] p=0,0038	4,27 [1,42; 12,86] p=0,0100
Männlich	8/67 (11,9%)	NA [NA; NA]	3/62 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,67 [0,67; 10,55] p=0,1506	2,47 [0,69; 8,89] p=0,1670	7,10% [-2,30%; 16,50%] p=0,1397	1,98 [0,52; 7,61] p=0,3190
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,7423								
≥ 65	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	3,59 [1,19; 10,84] p=0,0185	2,98 [1,13; 7,82] p=0,0268	15,70% [2,60%; 28,80%] p=0,0185	3,39 [1,21; 9,51] p=0,0205
< 65	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	5,23 [1,11; 24,57] p=0,0212	4,79 [1,08; 21,28] p=0,0394	8,20% [1,40%; 15,00%] p=0,0175	3,70 [0,80; 17,18] p=0,0952

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	81/151 (53,6%)	2,99 [0,72; NA]	12/155 (7,7%)	NA [NA; NA]	13,86 [7,06; 27,20] p<0,0001	6,88 [3,92; 12,07] p<0,0001	45,70% [36,70%; 54,70%] p<0,0001	9,02 [4,91; 16,57] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,5301								
< 75	72/139 (51,8%)	3,45 [0,72; NA]	11/140 (7,9%)	NA [NA; NA]	12,60 [6,26; 25,37] p<0,0001	6,59 [3,66; 11,89] p<0,0001	43,90% [34,50%; 53,40%] p<0,0001	8,55 [4,53; 16,15] p<0,0001
≥ 75	9/12 (75,0%)	0,57 [0,33; 10,22]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	42,00 [3,76; 469,09] p=0,0003	11,25 [1,65; 76,85] p=0,0136	68,30% [40,80%; 95,90%] p<0,0001	22,77 [2,80; 185,27] p=0,0035
Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,0997								
< 80	72/130 (55,4%)	2,43 [0,69; NA]	8/128 (6,3%)	NA [NA; NA]	18,62 [8,41; 41,23] p<0,0001	8,86 [4,45; 17,64] p<0,0001	49,10% [39,60%; 58,70%] p<0,0001	11,79 [5,67; 24,51] p<0,0001
≥ 80	9/21 (42,9%)	NA [0,39; NA]	4/27 (14,8%)	NA [11,20; NA]	4,31 [1,10; 16,95] p=0,0319	2,89 [1,03; 8,11] p=0,0434	28,00% [3,00%; 53,10%] p=0,0282	3,69 [1,13; 12,09] p=0,0309

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,3623								
Nein	65/116 (56,0%)	2,43 [0,53; NA]	11/117 (9,4%)	NA [NA; NA]	12,28 [5,97; 25,26] p<0,0001	5,96 [3,32; 10,70] p<0,0001	46,60% [36,20%; 57,10%] p<0,0001	7,96 [4,19; 15,11] p<0,0001
Ja	16/35 (45,7%)	NA [0,72; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	31,16 [3,84; 253,08] p<0,0001	17,37 [2,43; 124,24] p=0,0045	43,10% [25,80%; 60,40%] p<0,0001	22,18 [2,94; 167,62] p=0,0027
Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9945								
Asiatisch	52/96 (54,2%)	2,43 [0,49; NA]	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	13,84 [5,80; 33,04] p<0,0001	6,89 [3,30; 14,36] p<0,0001	46,30% [34,90%; 57,70%] p<0,0001	9,53 [4,32; 21,03] p<0,0001
Nicht asiatisch	27/52 (51,9%)	9,46 [0,69; NA]	4/62 (6,5%)	NA [NA; NA]	15,66 [4,96; 49,46] p<0,0001	8,05 [3,01; 21,51] p<0,0001	45,50% [30,60%; 60,40%] p<0,0001	9,86 [3,44; 28,23] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,8894								
< 65	47/96 (49,0%)	12,55 [0,72; NA]	6/92 (6,5%)	NA [NA; NA]	13,75 [5,48; 34,47] p<0,0001	7,51 [3,37; 16,71] p<0,0001	42,40% [31,20%; 53,60%] p<0,0001	9,65 [4,12; 22,62] p<0,0001
≥ 65	34/55 (61,8%)	1,31 [0,43; 10,22]	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	15,38 [5,65; 41,88] p<0,0001	6,49 [2,95; 14,29] p<0,0001	52,30% [37,50%; 67,00%] p<0,0001	9,03 [3,77; 21,58] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,3538								
Nein	49/88 (55,7%)	2,43 [0,53; NA]	9/91 (9,9%)	NA [NA; NA]	11,45 [5,11; 25,64] p<0,0001	5,63 [2,95; 10,76] p<0,0001	45,80% [33,70%; 57,80%] p<0,0001	7,61 [3,73; 15,54] p<0,0001
Ja	32/63 (50,8%)	9,46 [0,72; NA]	3/64 (4,7%)	NA [NA; NA]	20,99 [5,95; 73,99] p<0,0001	10,84 [3,50; 33,58] p<0,0001	46,10% [32,70%; 59,50%] p<0,0001	13,74 [4,20; 44,94] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,6239								
1	45/92 (48,9%)	NA [0,72; NA]	8/97 (8,2%)	NA [NA; NA]	10,65 [4,64; 24,45] p<0,0001	5,93 [2,96; 11,89] p<0,0001	40,70% [29,10%; 52,30%] p<0,0001	7,98 [3,75; 16,95] p<0,0001
0	36/59 (61,0%)	2,76 [0,49; 12,55]	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	21,13 [6,74; 66,23] p<0,0001	8,85 [3,36; 23,28] p<0,0001	54,10% [40,10%; 68,20%] p<0,0001	11,23 [3,99; 31,63] p<0,0001
Ausschlag (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,3166								
Weiblich	48/84 (57,1%)	2,43 [0,53; NA]	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	19,33 [7,60; 49,16] p<0,0001	8,86 [4,00; 19,63] p<0,0001	50,70% [39,00%; 62,40%] p<0,0001	11,95 [5,10; 27,99] p<0,0001
Männlich	33/67 (49,3%)	9,46 [0,53; NA]	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	9,06 [3,44; 23,86] p<0,0001	5,09 [2,29; 11,31] p<0,0001	39,60% [25,50%; 53,60%] p<0,0001	6,49 [2,72; 15,52] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)							

Anhang 4-G Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	47/151 (31,1%)	NA [NA; NA]	5/155 (3,2%)	NA [NA; NA]	14,13 [5,34; 37,38] p<0,0001	9,79 [3,99; 24,04] p<0,0001	28,00% [20,10%; 35,90%] p<0,0001	11,25 [4,47; 28,35] p<0,0001
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9864								
< 75	47/139 (33,8%)	NA [17,28; NA]	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	17,37 [6,05; 49,86] p<0,0001	11,83 [4,38; 31,96] p<0,0001	31,00% [22,60%; 39,30%] p<0,0001	13,71 [4,94; 38,10] p<0,0001
≥ 75	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-19,30%; 6,00%] p=0,3006	NA [NA; NA] p=0,9985
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,1447								
< 80	38/130 (29,2%)	NA [NA; NA]	2/128 (1,6%)	NA [NA; NA]	26,02 [6,12; 110,61] p<0,0001	18,71 [4,61; 75,92] p<0,0001	27,70% [19,60%; 35,80%] p<0,0001	20,98 [5,06; 87,03] p<0,0001
≥ 80	9/21 (42,9%)	NA [0,49; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	6,00 [1,37; 26,33] p=0,0127	3,86 [1,19; 12,50] p=0,0244	31,70% [7,50%; 56,00%] p=0,0103	5,16 [1,39; 19,17] p=0,0144

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,1580								
Nein	35/116 (30,2%)	NA [NA; NA]	2/117 (1,7%)	NA [NA; NA]	24,85 [5,81; 106,24] p<0,0001	17,65 [4,35; 71,69] p<0,0001	28,50% [19,80%; 37,10%] p<0,0001	20,77 [5,00; 86,31] p<0,0001
Ja	12/35 (34,3%)	17,28 [5,62; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	6,09 [1,55; 23,96] p=0,0056	4,34 [1,34; 14,12] p=0,0146	26,40% [8,50%; 44,30%] p=0,0039	4,68 [1,31; 16,70] p=0,0173
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,5600								
Asiatisch	28/96 (29,2%)	NA [NA; NA]	1/89 (1,1%)	NA [NA; NA]	36,23 [4,81; 273,05] p<0,0001	25,96 [3,61; 186,83] p=0,0012	28,00% [18,70%; 37,40%] p<0,0001	29,13 [3,96; 214,28] p=0,0009
Nicht asiatisch	18/52 (34,6%)	NA [5,62; NA]	3/62 (4,8%)	NA [NA; NA]	10,41 [2,86; 37,94] p<0,0001	7,15 [2,23; 22,94] p=0,0009	29,80% [15,80%; 43,80%] p<0,0001	8,45 [2,49; 28,73] p=0,0006
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,6382								
< 65	34/96 (35,4%)	NA [17,28; NA]	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	12,06 [4,07; 35,73] p<0,0001	8,15 [3,01; 22,05] p<0,0001	31,10% [20,60%; 41,50%] p<0,0001	9,30 [3,30; 26,26] p<0,0001
≥ 65	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	19,19 [2,42; 152,28] p=0,0002	14,89 [2,01; 110,20] p=0,0082	22,00% [10,40%; 33,70%] p=0,0002	16,85 [2,20; 128,88] p=0,0065

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,8954								
Nein	27/88 (30,7%)	NA [17,28; NA]	3/91 (3,3%)	NA [NA; NA]	12,98 [3,77; 44,72] p<0,0001	9,31 [2,93; 29,58] p=0,0002	27,40% [17,10%; 37,70%] p<0,0001	10,59 [3,21; 34,99] p=0,0001
Ja	20/63 (31,7%)	NA [NA; NA]	2/64 (3,1%)	NA [NA; NA]	14,42 [3,20; 64,92] p<0,0001	10,16 [2,48; 41,66] p=0,0013	28,60% [16,40%; 40,90%] p<0,0001	11,82 [2,76; 50,59] p=0,0009
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,8721								
1	29/92 (31,5%)	NA [17,28; NA]	3/97 (3,1%)	NA [NA; NA]	14,42 [4,21; 49,38] p<0,0001	10,19 [3,21; 32,32] p<0,0001	28,40% [18,30%; 38,50%] p<0,0001	11,82 [3,59; 38,88] p<0,0001
0	18/59 (30,5%)	NA [NA; NA]	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	12,29 [2,70; 55,95] p=0,0001	8,85 [2,15; 36,43] p=0,0025	27,10% [14,40%; 39,70%] p<0,0001	10,09 [2,34; 43,49] p=0,0019
Dermatitis akneiform (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,3050								
Weiblich	25/84 (29,8%)	NA [NA; NA]	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	9,43 [3,12; 28,48] p<0,0001	6,92 [2,51; 19,06] p=0,0002	25,50% [14,80%; 36,10%] p<0,0001	7,54 [2,62; 21,70] p=0,0002
Männlich	22/67 (32,8%)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6%)	NA [NA; NA]	29,82 [3,88; 229,51] p<0,0001	20,36 [2,83; 146,57] p=0,0028	31,20% [19,50%; 42,90%] p<0,0001	24,58 [3,31; 182,46] p=0,0017

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	38/151 (25,2%)	NA [NA; NA]	9/155 (5,8%)	NA [NA; NA]	5,54 [2,55; 12,01] p<0,0001	4,33 [2,18; 8,62] p<0,0001	19,40% [11,60%; 27,20%] p<0,0001	4,79 [2,31; 9,91] p<0,0001
Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,3453								
< 75	37/139 (26,6%)	NA [NA; NA]	8/140 (5,7%)	NA [NA; NA]	5,99 [2,67; 13,41] p<0,0001	4,66 [2,25; 9,64] p<0,0001	20,90% [12,60%; 29,20%] p<0,0001	5,14 [2,39; 11,04] p<0,0001
≥ 75	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,07; 22,72] p=0,8719	1,25 [0,09; 17,98] p=0,8697	1,70% [-18,40%; 21,80%] p=0,8709	1,21 [0,08; 19,32] p=0,8939
Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,6515								
< 80	33/130 (25,4%)	NA [NA; NA]	8/128 (6,3%)	NA [NA; NA]	5,10 [2,25; 11,56] p<0,0001	4,06 [1,95; 8,45] p=0,0002	19,10% [10,60%; 27,70%] p<0,0001	4,39 [2,03; 9,51] p=0,0002
≥ 80	5/21 (23,8%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	8,13 [0,87; 75,98] p=0,0387	6,43 [0,81; 50,94] p=0,0781	20,10% [0,50%; 39,70%] p=0,0439	7,13 [0,83; 61,08] p=0,0731

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,7212								
Nein	28/116 (24,1%)	NA [NA; NA]	7/117 (6,0%)	NA [NA; NA]	5,00 [2,09; 11,99] p=0,0001	4,03 [1,84; 8,87] p=0,0005	18,20% [9,30%; 27,00%] p<0,0001	4,41 [1,93; 10,09] p=0,0005
Ja	10/35 (28,6%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	7,20 [1,45; 35,72] p=0,0077	5,43 [1,28; 23,07] p=0,0219	23,30% [6,70%; 39,90%] p=0,0058	5,90 [1,29; 26,96] p=0,0220
Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,3120								
Asiatisch	30/96 (31,3%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	9,66 [3,24; 28,78] p<0,0001	6,95 [2,55; 18,95] p=0,0002	26,80% [16,50%; 37,00%] p<0,0001	7,75 [2,73; 22,02] p=0,0001
Nicht asiatisch	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	4/62 (6,5%)	NA [NA; NA]	2,26 [0,62; 8,18] p=0,2088	2,09 [0,65; 6,74] p=0,2186	7,00% [-4,10%; 18,10%] p=0,2162	2,19 [0,64; 7,49] p=0,2118
Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,5204								
< 65	27/96 (28,1%)	NA [NA; NA]	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	4,75 [1,95; 11,57] p=0,0003	3,70 [1,69; 8,07] p=0,0010	20,50% [10,00%; 31,00%] p=0,0001	4,03 [1,75; 9,26] p=0,0010
≥ 65	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	2/63 (3,2%)	NA [NA; NA]	7,63 [1,61; 36,13] p=0,0037	6,30 [1,46; 27,20] p=0,0136	16,80% [5,40%; 28,20%] p=0,0039	6,83 [1,51; 30,82] p=0,0125

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0992								
Nein	27/88 (30,7%)	NA [NA; NA]	4/91 (4,4%)	NA [NA; NA]	9,63 [3,21; 28,92] p<0,0001	6,98 [2,55; 19,13] p=0,0002	26,30% [15,80%; 36,80%] p<0,0001	8,05 [2,82; 23,03] p<0,0001
Ja	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	5/64 (7,8%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,81; 7,66] p=0,1027	2,23 [0,82; 6,07] p=0,1143	9,60% [-1,80%; 21,10%] p=0,0986	2,28 [0,79; 6,56] p=0,1269
Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,3267								
1	23/92 (25,0%)	NA [NA; NA]	4/97 (4,1%)	NA [NA; NA]	7,75 [2,56; 23,43] p<0,0001	6,06 [2,18; 16,86] p=0,0006	20,90% [11,20%; 30,60%] p<0,0001	6,79 [2,35; 19,64] p=0,0004
0	15/59 (25,4%)	NA [NA; NA]	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	3,61 [1,22; 10,73] p=0,0162	2,95 [1,15; 7,59] p=0,0249	16,80% [3,60%; 30,10%] p=0,0129	3,17 [1,15; 8,72] p=0,0258
Stomatitis (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,9623								
Weiblich	24/84 (28,6%)	NA [NA; NA]	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	5,80 [2,24; 15,04] p<0,0001	4,43 [1,90; 10,30] p=0,0006	22,10% [11,20%; 33,00%] p<0,0001	4,81 [1,97; 11,79] p=0,0006
Männlich	14/67 (20,9%)	NA [NA; NA]	3/62 (4,8%)	NA [NA; NA]	5,20 [1,41; 19,08] p=0,0073	4,32 [1,30; 14,31] p=0,0167	16,10% [5,00%; 27,20%] p=0,0046	4,74 [1,36; 16,50] p=0,0145

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]

Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	18/151 (11,9%)	NA [NA; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	10,27 [2,34; 44,98] p=0,0002	9,13 [2,18; 38,32] p=0,0025	10,60% [5,20%; 16,10%] p=0,0001	8,61 [1,99; 37,24] p=0,0040
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9995								
< 75	18/139 (12,9%)	NA [NA; NA]	2/140 (1,4%)	NA [NA; NA]	10,26 [2,33; 45,14] p=0,0002	9,06 [2,14; 38,33] p=0,0027	11,50% [5,60%; 17,40%] p=0,0001	8,21 [1,90; 35,49] p=0,0048
≥ 75	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9937								
< 80	17/130 (13,1%)	NA [NA; NA]	2/128 (1,6%)	NA [NA; NA]	9,48 [2,14; 41,93] p=0,0004	8,37 [1,97; 35,49] p=0,0039	11,50% [5,30%; 17,70%] p=0,0003	7,74 [1,78; 33,58] p=0,0063
≥ 80	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-4,30%; 13,90%] p=0,3055	NA [NA; NA] NA

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9921								
Nein	14/116 (12,1%)	NA [NA; NA]	2/117 (1,7%)	NA [NA; NA]	7,89 [1,75; 35,56] p=0,0018	7,06 [1,64; 30,38] p=0,0087	10,40% [4,00%; 16,70%] p=0,0015	6,67 [1,51; 29,39] p=0,0122
Ja	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40% [0,90%; 22,00%] p=0,0336	NA [NA; NA] NA
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9999								
Asiatisch	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,60% [7,50%; 21,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht asiatisch	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,44; 14,23] p=0,2896	2,38 [0,46; 12,50] p=0,3039	4,50% [-4,00%; 12,90%] p=0,3015	2,35 [0,43; 12,87] p=0,3260
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,9899								
< 65	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	7,68 [1,70; 34,83] p=0,0024	6,71 [1,57; 28,70] p=0,0103	12,40% [4,70%; 20,10%] p=0,0015	6,08 [1,38; 26,83] p=0,0172
≥ 65	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,30% [0,40%; 14,10%] p=0,0378	NA [NA; NA] NA

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,9874								
Nein	15/88 (17,0%)	NA [NA; NA]	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,00% [9,20%; 24,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Ja	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	2/64 (3,1%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,25; 9,61] p=0,6366	1,52 [0,26; 8,81] p=0,6381	1,60% [-5,10%; 8,40%] p=0,6355	1,49 [0,25; 8,95] p=0,6654
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,6702								
1	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	1/97 (1,0%)	NA [NA; NA]	13,04 [1,65; 103,15] p=0,0021	11,60 [1,53; 88,06] p=0,0178	10,90% [4,00%; 17,90%] p=0,0020	11,27 [1,45; 87,47] p=0,0205
0	7/59 (11,9%)	NA [NA; NA]	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	7,67 [0,91; 64,49] p=0,0305	6,88 [0,87; 54,19] p=0,0670	10,10% [1,20%; 19,00%] p=0,0256	6,06 [0,74; 49,47] p=0,0927
Hämorrhoiden (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,9916								
Weiblich	14/84 (16,7%)	NA [NA; NA]	0/93 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [8,70%; 24,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Männlich	4/67 (6,0%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,34; 10,79] p=0,4613	1,85 [0,35; 9,75] p=0,4678	2,70% [-4,40%; 9,90%] p=0,4537	1,81 [0,33; 9,95] p=0,4938

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Mundulzerationen (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Mundulzeration (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	12/151 (7,9%)	NA [NA; NA]	4/155 (2,6%)	NA [NA; NA]	3,24 [1,02; 10,24] p=0,0355	3,07 [1,02; 9,28] p=0,0467	5,40% [0,40%; 10,40%] p=0,0351	3,16 [1,02; 9,81] p=0,0462
Mundulzeration (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9917								
< 75	11/139 (7,9%)	NA [NA; NA]	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,92 [0,91; 9,41] p=0,0616	2,77 [0,90; 8,49] p=0,0746	5,10% [-0,20%; 10,30%] p=0,0599	2,86 [0,91; 8,99] p=0,0718
≥ 75	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
Mundulzeration (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,5016								
< 80	11/130 (8,5%)	NA [NA; NA]	3/128 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,85 [1,05; 14,15] p=0,0304	3,61 [1,03; 12,64] p=0,0446	6,10% [0,70%; 11,60%] p=0,0279	3,75 [1,05; 13,46] p=0,0423
≥ 80	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,08; 22,08] p=0,8571	1,29 [0,09; 19,37] p=0,8559	1,10% [-10,50%; 12,60%] p=0,8576	1,32 [0,08; 21,07] p=0,8454

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Mundulzeration (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9915								
Nein	8/116 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/117 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,61; 7,15] p=0,2308	2,02 [0,63; 6,51] p=0,2408	3,50% [-2,20%; 9,10%] p=0,2290	2,07 [0,62; 6,87] p=0,2349
Ja	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40% [0,90%; 22,00%] p=0,0336	NA [NA; NA] NA
Mundulzeration (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9999								
Asiatisch	11/96 (11,5%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,75 [0,84; 8,98] p=0,0838	2,55 [0,84; 7,72] p=0,0976	7,00% [-0,70%; 14,70%] p=0,0759	2,68 [0,85; 8,43] p=0,0911
Nicht asiatisch	1/52 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/62 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,70%] p=0,3126	NA [NA; NA] NA
Mundulzeration (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,6698								
< 65	8/96 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	4,09 [0,84; 19,80] p=0,0606	3,83 [0,84; 17,58] p=0,0837	6,20% [-0,10%; 12,40%] p=0,0546	3,92 [0,83; 18,47] p=0,0839
≥ 65	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	2/63 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,39 [0,42; 13,60] p=0,3141	2,29 [0,44; 12,03] p=0,3272	4,10% [-4,00%; 12,20%] p=0,3222	2,40 [0,44; 13,13] p=0,3111

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Mundulzeration (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,5405								
Ja	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	2/64 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,51 [0,92; 22,14] p=0,0461	4,06 [0,90; 18,39] p=0,0688	9,60% [0,30%; 18,80%] p=0,0428	4,36 [0,93; 20,51] p=0,0628
Nein	4/88 (4,5%)	NA [NA; NA]	2/91 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,38; 11,87] p=0,3843	2,07 [0,39; 11,01] p=0,3943	2,30% [-2,90%; 7,60%] p=0,3846	2,09 [0,38; 11,40] p=0,3953
Mundulzeration (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,8188								
1	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	3/97 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,98 [0,77; 11,62] p=0,1010	2,81 [0,77; 10,27] p=0,1179	5,60% [-1,10%; 12,30%] p=0,1017	2,94 [0,78; 11,08] p=0,1114
0	4/59 (6,8%)	NA [NA; NA]	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,14 [0,45; 38,26] p=0,1783	3,93 [0,45; 34,13] p=0,2143	5,10% [-2,20%; 12,30%] p=0,1709	3,95 [0,44; 35,38] p=0,2190
Mundulzeration (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,4211								
Männlich	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	4,66 [0,96; 22,47] p=0,0388	4,16 [0,94; 18,53] p=0,0611	10,20% [0,90%; 19,50%] p=0,0310	4,42 [0,95; 20,47] p=0,0573
Weiblich	3/84 (3,6%)	NA [NA; NA]	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,28; 10,34] p=0,5699	1,66 [0,28; 9,70] p=0,5732	1,40% [-3,50%; 6,40%] p=0,5732	1,67 [0,28; 10,00] p=0,5742

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]

Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	62/151 (41,1%)	17,61 [9,92; NA]	15/155 (9,7%)	NA [NA; NA]	6,65 [3,55; 12,47] p<0,0001	4,28 [2,55; 7,19] p<0,0001	31,50% [22,40%; 40,60%] p<0,0001	4,81 [2,73; 8,48] p<0,0001
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,7899								
< 75	58/139 (41,7%)	17,61 [9,92; NA]	13/140 (9,3%)	NA [NA; NA]	7,00 [3,60; 13,57] p<0,0001	4,49 [2,58; 7,82] p<0,0001	32,40% [22,90%; 41,90%] p<0,0001	4,95 [2,71; 9,04] p<0,0001
≥ 75	4/12 (33,3%)	NA [0,76; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	3,25 [0,48; 22,00] p=0,2229	2,50 [0,55; 11,41] p=0,2368	20,00% [-11,70%; 51,70%] p=0,2168	4,16 [0,74; 23,36] p=0,1052
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,8899								
< 80	56/130 (43,1%)	17,61 [8,28; NA]	13/128 (10,2%)	NA [NA; NA]	6,69 [3,42; 13,09] p<0,0001	4,24 [2,44; 7,37] p<0,0001	32,90% [22,90%; 42,90%] p<0,0001	4,81 [2,63; 8,81] p<0,0001
≥ 80	6/21 (28,6%)	NA [2,83; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	5,00 [0,89; 28,02] p=0,0534	3,86 [0,86; 17,20] p=0,0768	21,20% [-0,50%; 42,90%] p=0,0559	4,10 [0,82; 20,43] p=0,0851
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,4231								
Nein	48/116 (41,4%)	17,61 [7,62; NA]	10/117 (8,5%)	NA [NA; NA]	7,55 [3,58; 15,93] p<0,0001	4,84 [2,58; 9,10] p<0,0001	32,80% [22,50%; 43,10%] p<0,0001	5,55 [2,80; 10,98] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Ja	14/35 (40,0%)	NA [2,83; NA]	5/38 (13,2%)	NA [9,92; NA]	4,40 [1,38; 14,01] p=0,0095	3,04 [1,22; 7,57] p=0,0169	26,80% [7,40%; 46,30%] p=0,0069	3,14 [1,12; 8,83] p=0,0298
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,8288								
Asiatisch	46/96 (47,9%)	10,68 [4,96; NA]	11/89 (12,4%)	NA [NA; NA]	6,52 [3,09; 13,78] p<0,0001	3,88 [2,15; 7,00] p<0,0001	35,60% [23,40%; 47,70%] p<0,0001	4,40 [2,27; 8,51] p<0,0001
Nicht asiatisch	16/52 (30,8%)	NA [10,68; NA]	3/62 (4,8%)	NA [NA; NA]	8,74 [2,38; 32,10] p=0,0002	6,36 [1,96; 20,63] p=0,0021	25,90% [12,30%; 39,60%] p=0,0002	7,22 [2,10; 24,81] p=0,0017
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,6644								
< 65	41/96 (42,7%)	NA [8,28; NA]	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	7,83 [3,41; 17,96] p<0,0001	4,91 [2,44; 9,90] p<0,0001	34,00% [22,60%; 45,50%] p<0,0001	5,33 [2,50; 11,39] p<0,0001
≥ 65	21/55 (38,2%)	17,61 [6,96; NA]	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	4,94 [1,90; 12,85] p=0,0006	3,44 [1,58; 7,46] p=0,0018	27,10% [12,10%; 42,10%] p=0,0004	4,11 [1,74; 9,71] p=0,0013
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,5070								
Nein	39/88 (44,3%)	17,61 [6,24; NA]	11/91 (12,1%)	NA [NA; NA]	5,79 [2,71; 12,35] p<0,0001	3,67 [2,01; 6,69] p<0,0001	32,20% [19,90%; 44,60%] p<0,0001	4,23 [2,16; 8,28] p<0,0001
Ja	23/63 (36,5%)	NA [10,68; NA]	4/64 (6,3%)	NA [NA; NA]	8,63 [2,77; 26,82] p<0,0001	5,84 [2,14; 15,93] p=0,0006	30,30% [17,00%; 43,50%] p<0,0001	6,52 [2,25; 18,89] p=0,0005

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,7633								
1	40/92 (43,5%)	12,95 [5,52; NA]	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	6,01 [2,84; 12,74] p<0,0001	3,83 [2,10; 7,01] p<0,0001	32,10% [20,20%; 44,10%] p<0,0001	4,63 [2,37; 9,03] p<0,0001
0	22/59 (37,3%)	17,61 [10,68; NA]	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	8,03 [2,56; 25,21] p<0,0001	5,41 [1,99; 14,72] p=0,0010	30,40% [16,40%; 44,30%] p<0,0001	5,37 [1,84; 15,67] p=0,0021
Hypoalbuminämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,9872								
Weiblich	35/84 (41,7%)	NA [6,24; NA]	9/93 (9,7%)	NA [NA; NA]	6,67 [2,96; 15,03] p<0,0001	4,31 [2,20; 8,42] p<0,0001	32,00% [19,90%; 44,10%] p<0,0001	4,96 [2,38; 10,35] p<0,0001
Männlich	27/67 (40,3%)	12,95 [8,31; NA]	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	6,30 [2,38; 16,67] p<0,0001	4,16 [1,84; 9,40] p=0,0006	30,60% [16,80%; 44,50%] p<0,0001	4,68 [1,93; 11,35] p=0,0006

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	32/151 (21,2%)	NA [NA; NA]	13/155 (8,4%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,48; 5,84] p=0,0016	2,53 [1,38; 4,62] p=0,0026	12,90% [5,00%; 20,70%] p=0,0014	2,48 [1,30; 4,75] p=0,0061
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,3080								
< 75	31/139 (22,3%)	NA [NA; NA]	11/140 (7,9%)	NA [NA; NA]	3,37 [1,62; 7,01] p=0,0008	2,84 [1,49; 5,42] p=0,0016	14,40% [6,20%; 22,70%] p=0,0006	2,77 [1,39; 5,52] p=0,0039
≥ 75	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,05; 7,43] p=0,6869	0,63 [0,06; 6,09] p=0,6858	-5,00% [-28,20%; 18,20%] p=0,6734	0,82 [0,07; 9,21] p=0,8754
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,1920								
< 80	30/130 (23,1%)	NA [NA; NA]	10/128 (7,8%)	NA [NA; NA]	3,54 [1,65; 7,60] p=0,0007	2,95 [1,51; 5,79] p=0,0016	15,30% [6,70%; 23,90%] p=0,0005	2,94 [1,43; 6,03] p=0,0033
≥ 80	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,13; 5,56] p=0,8597	0,86 [0,16; 4,67] p=0,8586	-1,60% [-18,90%; 15,70%] p=0,8570	0,85 [0,14; 5,11] p=0,8614
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,2998								
Nein	23/116 (19,8%)	NA [NA; NA]	11/117 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,10; 5,15] p=0,0245	2,11 [1,08; 4,13] p=0,0293	10,40% [1,40%; 19,40%] p=0,0228	2,06 [1,00; 4,24] p=0,0502

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Ja	9/35 (25,7%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	6,23 [1,24; 31,27] p=0,0154	4,89 [1,13; 21,07] p=0,0334	20,50% [4,30%; 36,60%] p=0,0129	4,87 [1,05; 22,60] p=0,0434
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,0866								
Asiatisch	22/96 (22,9%)	NA [NA; NA]	3/89 (3,4%)	NA [NA; NA]	8,52 [2,45; 29,62] p=0,0001	6,80 [2,11; 21,93] p=0,0013	19,50% [10,30%; 28,80%] p<0,0001	6,67 [1,99; 22,35] p=0,0021
Nicht asiatisch	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	9/62 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,45; 3,38] p=0,6852	1,19 [0,51; 2,78] p=0,6841	2,80% [-10,70%; 16,30%] p=0,6856	1,22 [0,48; 3,08] p=0,6742
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,6459								
< 65	22/96 (22,9%)	NA [NA; NA]	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	3,61 [1,46; 8,93] p=0,0038	3,01 [1,35; 6,71] p=0,0070	15,30% [5,30%; 25,30%] p=0,0027	2,75 [1,17; 6,48] p=0,0205
≥ 65	10/55 (18,2%)	NA [NA; NA]	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,71; 6,25] p=0,1724	1,91 [0,74; 4,91] p=0,1800	8,70% [-3,80%; 21,20%] p=0,1749	2,17 [0,79; 5,99] p=0,1330
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,8952								
Nein	17/88 (19,3%)	NA [NA; NA]	7/91 (7,7%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,13; 7,32] p=0,0229	2,51 [1,09; 5,76] p=0,0297	11,60% [1,70%; 21,50%] p=0,0214	2,47 [1,02; 5,99] p=0,0454
Ja	15/63 (23,8%)	NA [NA; NA]	6/64 (9,4%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,09; 8,39] p=0,0292	2,54 [1,05; 6,13] p=0,0380	14,40% [1,70%; 27,10%] p=0,0260	2,60 [1,00; 6,70] p=0,0488

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,9591								
1	21/92 (22,8%)	NA [NA; NA]	9/97 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,25; 6,71] p=0,0111	2,46 [1,19; 5,09] p=0,0152	13,50% [3,20%; 23,90%] p=0,0102	2,54 [1,16; 5,58] p=0,0200
0	11/59 (18,6%)	NA [NA; NA]	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	3,09 [0,92; 10,36] p=0,0585	2,70 [0,91; 8,00] p=0,0725	11,70% [-0,10%; 23,60%] p=0,0527	2,51 [0,80; 7,92] p=0,1163
Hypokaliämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,5679								
Weiblich	19/84 (22,6%)	NA [NA; NA]	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	3,59 [1,43; 9,05] p=0,0047	3,00 [1,33; 6,79] p=0,0081	15,10% [4,70%; 25,50%] p=0,0046	3,03 [1,27; 7,24] p=0,0127
Männlich	13/67 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,80; 6,34] p=0,1208	2,00 [0,81; 4,95] p=0,1313	9,70% [-2,30%; 21,70%] p=0,1119	1,95 [0,74; 5,16] p=0,1768

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-162: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	19/151 (12,6%)	NA [NA; NA]	3/155 (1,9%)	NA [NA; NA]	7,06 [2,08; 23,90] p=0,0003	6,48 [1,98; 21,28] p=0,0021	10,70% [5,00%; 16,50%] p=0,0003	6,91 [2,04; 23,39] p=0,0019
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9913								
< 75	18/139 (12,9%)	NA [NA; NA]	3/140 (2,1%)	NA [NA; NA]	6,79 [1,95; 23,63] p=0,0006	6,04 [1,82; 20,05] p=0,0033	10,80% [4,70%; 16,90%] p=0,0005	5,95 [1,75; 20,21] p=0,0043
≥ 75	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,2230								
< 80	18/130 (13,8%)	NA [NA; NA]	2/128 (1,6%)	NA [NA; NA]	10,13 [2,30; 44,61] p=0,0002	8,86 [2,10; 37,41] p=0,0030	12,30% [6,00%; 18,60%] p=0,0001	8,88 [2,06; 38,29] p=0,0034
≥ 80	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,08; 22,08] p=0,8571	1,29 [0,09; 19,37] p=0,8559	1,10% [-10,50%; 12,60%] p=0,8576	1,30 [0,08; 20,80] p=0,8525

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9733								
Nein	13/116 (11,2%)	NA [NA; NA]	2/117 (1,7%)	NA [NA; NA]	7,26 [1,60; 32,93] p=0,0032	6,56 [1,51; 28,41] p=0,0120	9,50% [3,30%; 15,70%] p=0,0027	6,40 [1,44; 28,39] p=0,0146
Ja	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	7,66 [0,87; 67,19] p=0,0367	6,51 [0,82; 51,45] p=0,0755	14,50% [1,00%; 28,00%] p=0,0349	7,22 [0,87; 60,01] p=0,0672
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9999								
Asiatisch	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	3/89 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,33 [0,89; 12,53] p=0,0617	3,09 [0,88; 10,87] p=0,0787	7,00% [-0,10%; 14,20%] p=0,0541	2,84 [0,78; 10,37] p=0,1137
Nicht asiatisch	9/52 (17,3%)	NA [NA; NA]	0/62 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,30% [7,00%; 27,60%] p=0,0010	NA [NA; NA] NA
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,4019								
≥ 65	10/55 (18,2%)	NA [NA; NA]	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	13,78 [1,70; 111,52] p=0,0021	11,45 [1,51; 86,66] p=0,0182	16,60% [5,90%; 27,20%] p=0,0023	12,61 [1,61; 98,57] p=0,0157
< 65	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	4,66 [0,98; 22,16] p=0,0360	4,31 [0,96; 19,43] p=0,0570	7,20% [0,70%; 13,70%] p=0,0311	4,09 [0,88; 19,00] p=0,0726

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,2350								
Ja	13/63 (20,6%)	NA [NA; NA]	1/64 (1,6%)	NA [NA; NA]	16,38 [2,07; 129,49] p=0,0006	13,21 [1,78; 97,97] p=0,0116	19,10% [8,60%; 29,50%] p=0,0003	14,23 [1,86; 108,77] p=0,0105
Nein	6/88 (6,8%)	NA [NA; NA]	2/91 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,26 [0,64; 16,59] p=0,1358	3,10 [0,64; 14,96] p=0,1584	4,60% [-1,40%; 10,70%] p=0,1355	2,78 [0,56; 13,92] p=0,2125
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,0976								
1	15/92 (16,3%)	NA [NA; NA]	1/97 (1,0%)	NA [NA; NA]	18,70 [2,42; 144,74] p=0,0002	15,82 [2,13; 117,33] p=0,0069	15,30% [7,50%; 23,10%] p=0,0001	16,64 [2,20; 126,05] p=0,0065
0	4/59 (6,8%)	NA [NA; NA]	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,36; 11,57] p=0,4160	1,97 [0,37; 10,32] p=0,4242	3,30% [-4,60%; 11,30%] p=0,4115	1,92 [0,35; 10,48] p=0,4513
Hypokalzämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,7090								
Männlich	11/67 (16,4%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	5,89 [1,25; 27,77] p=0,0132	5,09 [1,17; 22,06] p=0,0296	13,20% [3,30%; 23,10%] p=0,0090	5,16 [1,14; 23,30] p=0,0330
Weiblich	8/84 (9,5%)	NA [NA; NA]	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	9,68 [1,19; 79,16] p=0,0108	8,86 [1,13; 69,34] p=0,0378	8,40% [1,80%; 15,10%] p=0,0123	8,83 [1,10; 70,61] p=0,0401

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypophosphatämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse) (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Hypophosphatämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	10/151 (6,6%)	NA [NA; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,39 [1,17; 24,91] p=0,0165	5,08 [1,14; 22,54] p=0,0326	5,30% [1,00%; 9,70%] p=0,0164	4,75 [1,03; 21,78] p=0,0451
Hypophosphatämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9931								
< 75	9/139 (6,5%)	NA [NA; NA]	2/140 (1,4%)	NA [NA; NA]	4,78 [1,01; 22,52] p=0,0306	4,53 [1,00; 20,60] p=0,0504	5,00% [0,50%; 9,60%] p=0,0293	4,15 [0,89; 19,36] p=0,0697
≥ 75	1/12 (8,3%)	NA [6,21; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
Hypophosphatämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9945								
< 80	9/130 (6,9%)	NA [NA; NA]	2/128 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,69 [0,99; 22,13] p=0,0334	4,43 [0,98; 20,11] p=0,0537	5,40% [0,50%; 10,20%] p=0,0308	4,06 [0,87; 18,87] p=0,0742
≥ 80	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-4,30%; 13,90%] p=0,3055	NA [NA; NA] NA

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Hypophosphatämie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9940								
Nein	9/116 (7,8%)	NA [NA; NA]	2/117 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,84 [1,02; 22,89] p=0,0298	4,54 [1,00; 20,56] p=0,0497	6,00% [0,60%; 11,50%] p=0,0283	4,24 [0,91; 19,69] p=0,0654
Ja	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-164: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	89/151 (58,9%)	1,31 [0,46; 8,57]	70/155 (45,2%)	NA [2,37; NA]	1,75 [1,11; 2,75] p=0,0162	1,30 [1,05; 1,62] p=0,0169	13,80% [2,70%; 24,90%] p=0,0148	1,54 [1,12; 2,11] p=0,0072
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,3811								
< 75	82/139 (59,0%)	1,31 [0,46; 8,57]	60/140 (42,9%)	NA [3,15; NA]	1,92 [1,19; 3,09] p=0,0071	1,38 [1,09; 1,74] p=0,0080	16,10% [4,60%; 27,70%] p=0,0063	1,62 [1,16; 2,26] p=0,0046
≥ 75	7/12 (58,3%)	1,28 [0,26; NA]	10/15 (66,7%)	2,00 [0,30; NA]	0,70 [0,14; 3,37] p=0,6619	0,88 [0,48; 1,59] p=0,6612	-8,30% [-45,00%; 28,40%] p=0,6563	1,08 [0,41; 2,83] p=0,8815
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,0865								
< 80	82/130 (63,1%)	0,51 [0,46; 2,07]	58/128 (45,3%)	NA [2,00; NA]	2,06 [1,25; 3,39] p=0,0043	1,39 [1,10; 1,75] p=0,0051	17,80% [5,80%; 29,70%] p=0,0036	1,71 [1,22; 2,39] p=0,0019
≥ 80	7/21 (33,3%)	NA [2,83; NA]	12/27 (44,4%)	NA [1,41; NA]	0,63 [0,19; 2,04] p=0,4397	0,75 [0,36; 1,57] p=0,4445	-11,10% [-38,60%; 16,40%] p=0,4289	0,67 [0,26; 1,71] p=0,4026

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,4296								
Nein	71/116 (61,2%)	1,08 [0,46; 2,83]	52/117 (44,4%)	NA [2,00; NA]	1,97 [1,17; 3,32] p=0,0106	1,38 [1,07; 1,77] p=0,0118	16,80% [4,10%; 29,40%] p=0,0093	1,65 [1,15; 2,36] p=0,0062
Ja	18/35 (51,4%)	9,46 [0,30; NA]	18/38 (47,4%)	NA [1,41; NA]	1,18 [0,47; 2,95] p=0,7307	1,09 [0,68; 1,73] p=0,7287	4,10% [-18,90%; 27,00%] p=0,7287	1,23 [0,64; 2,37] p=0,5429
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9935								
Asiatisch	58/96 (60,4%)	0,49 [0,39; 6,90]	43/89 (48,3%)	6,90 [1,41; NA]	1,63 [0,91; 2,93] p=0,0995	1,25 [0,95; 1,64] p=0,1034	12,10% [-2,20%; 26,40%] p=0,0963	1,52 [1,02; 2,26] p=0,0384
Nicht asiatisch	29/52 (55,8%)	2,76 [0,49; NA]	26/62 (41,9%)	NA [2,00; NA]	1,75 [0,83; 3,67] p=0,1427	1,33 [0,91; 1,95] p=0,1414	13,80% [-4,40%; 32,10%] p=0,1374	1,47 [0,86; 2,50] p=0,1564
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,3126								
< 65	51/96 (53,1%)	6,90 [0,53; NA]	39/92 (42,4%)	NA [1,41; NA]	1,54 [0,87; 2,74] p=0,1419	1,25 [0,93; 1,70] p=0,1448	10,70% [-3,50%; 24,90%] p=0,1384	1,36 [0,90; 2,07] p=0,1484
≥ 65	38/55 (69,1%)	0,46 [0,26; 2,07]	31/63 (49,2%)	NA [1,84; NA]	2,31 [1,08; 4,91] p=0,0295	1,40 [1,03; 1,91] p=0,0302	19,90% [2,50%; 37,20%] p=0,0248	1,93 [1,20; 3,10] p=0,0071

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,7895								
Nein	52/88 (59,1%)	0,82 [0,46; 12,88]	41/91 (45,1%)	NA [2,37; NA]	1,76 [0,97; 3,19] p=0,0610	1,31 [0,98; 1,75] p=0,0629	14,00% [-0,50%; 28,50%] p=0,0577	1,59 [1,05; 2,40] p=0,0270
Ja	37/63 (58,7%)	1,68 [0,46; NA]	29/64 (45,3%)	NA [1,35; NA]	1,72 [0,85; 3,47] p=0,1317	1,30 [0,92; 1,82] p=0,1343	13,40% [-3,80%; 30,60%] p=0,1267	1,47 [0,91; 2,39] p=0,1193
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,3250								
1	58/92 (63,0%)	0,51 [0,46; 2,10]	44/97 (45,4%)	NA [2,00; NA]	2,06 [1,15; 3,68] p=0,0150	1,39 [1,06; 1,82] p=0,0163	17,70% [3,70%; 31,70%] p=0,0132	1,75 [1,18; 2,59] p=0,0053
0	31/59 (52,5%)	9,46 [0,49; NA]	26/58 (44,8%)	NA [1,54; NA]	1,36 [0,66; 2,82] p=0,4059	1,17 [0,81; 1,71] p=0,4061	7,70% [-10,30%; 25,80%] p=0,4024	1,23 [0,73; 2,08] p=0,4363
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,2194								
Weiblich	48/84 (57,1%)	2,07 [0,46; NA]	46/93 (49,5%)	6,90 [1,41; NA]	1,36 [0,75; 2,47] p=0,3079	1,16 [0,88; 1,52] p=0,3064	7,70% [-7,00%; 22,40%] p=0,3049	1,33 [0,89; 2,00] p=0,1674
Männlich	41/67 (61,2%)	1,22 [0,46; 12,88]	24/62 (38,7%)	NA [2,00; NA]	2,50 [1,23; 5,07] p=0,0110	1,58 [1,10; 2,28] p=0,0144	22,50% [5,70%; 39,30%] p=0,0088	1,97 [1,19; 3,26] p=0,0087

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)							

Anhang 4-G Tabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	45/151 (29,8%)	NA [14,72; NA]	16/155 (10,3%)	NA [14,03; NA]	3,71 [1,99; 6,94] p<0,0001	2,89 [1,71; 4,88] p<0,0001	19,50% [10,80%; 28,20%] p<0,0001	2,56 [1,44; 4,56] p=0,0014
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,0418								
< 75	41/139 (29,5%)	NA [14,72; NA]	9/140 (6,4%)	NA [14,03; NA]	6,09 [2,83; 13,12] p<0,0001	4,59 [2,32; 9,08] p<0,0001	23,10% [14,50%; 31,70%] p<0,0001	3,94 [1,91; 8,14] p=0,0002
≥ 75	4/12 (33,3%)	NA [2,20; NA]	7/15 (46,7%)	11,07 [1,28; NA]	0,57 [0,12; 2,75] p=0,4917	0,71 [0,27; 1,88] p=0,4947	-13,30% [-50,10%; 23,40%] p=0,4767	0,93 [0,27; 3,22] p=0,9069
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,5297								
< 80	41/130 (31,5%)	NA [13,83; NA]	15/128 (11,7%)	NA [14,03; NA]	3,47 [1,81; 6,67] p=0,0001	2,69 [1,57; 4,61] p=0,0003	19,80% [10,10%; 29,60%] p<0,0001	2,31 [1,27; 4,20] p=0,0059
≥ 80	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	6,12 [0,63; 59,51] p=0,0876	5,14 [0,62; 42,67] p=0,1293	15,30% [-2,90%; 33,60%] p=0,0992	5,46 [0,61; 48,85] p=0,1292

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,8551								
Nein	33/116 (28,4%)	NA [14,72; NA]	11/117 (9,4%)	NA [14,03; NA]	3,83 [1,83; 8,03] p=0,0002	3,03 [1,61; 5,69] p=0,0006	19,00% [9,30%; 28,80%] p=0,0001	2,64 [1,33; 5,26] p=0,0056
Ja	12/35 (34,3%)	NA [7,79; NA]	5/38 (13,2%)	13,21 [8,77; NA]	3,44 [1,07; 11,11] p=0,0341	2,61 [1,02; 6,65] p=0,0451	21,10% [2,10%; 40,20%] p=0,0297	2,25 [0,78; 6,49] p=0,1319
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,8288								
Asiatisch	23/96 (24,0%)	NA [14,72; NA]	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	3,69 [1,50; 9,10] p=0,0031	3,05 [1,38; 6,75] p=0,0061	16,10% [5,90%; 26,30%] p=0,0020	2,31 [0,98; 5,42] p=0,0553
Nicht asiatisch	22/52 (42,3%)	9,79 [5,85; NA]	8/62 (12,9%)	14,03 [13,21; NA]	4,95 [1,97; 12,47] p=0,0004	3,28 [1,59; 6,74] p=0,0012	29,40% [13,60%; 45,20%] p=0,0003	3,54 [1,57; 7,99] p=0,0024
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,1903								
< 65	24/96 (25,0%)	NA [NA; NA]	4/92 (4,3%)	NA [13,21; NA]	7,33 [2,43; 22,11] p<0,0001	5,75 [2,08; 15,93] p=0,0008	20,70% [11,00%; 30,30%] p<0,0001	4,73 [1,63; 13,74] p=0,0042
≥ 65	21/55 (38,2%)	12,32 [6,93; NA]	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	2,63 [1,14; 6,03] p=0,0214	2,00 [1,09; 3,69] p=0,0255	19,10% [3,00%; 35,20%] p=0,0198	2,04 [1,00; 4,16] p=0,0498

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0498								
Nein	28/88 (31,8%)	NA [13,83; NA]	5/91 (5,5%)	NA [NA; NA]	8,03 [2,93; 21,97] p<0,0001	5,79 [2,34; 14,32] p=0,0001	26,30% [15,50%; 37,10%] p<0,0001	4,88 [1,87; 12,71] p=0,0012
Ja	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	11/64 (17,2%)	14,03 [13,21; NA]	1,78 [0,76; 4,19] p=0,1848	1,57 [0,80; 3,08] p=0,1896	9,80% [-4,50%; 24,10%] p=0,1805	1,48 [0,69; 3,17] p=0,3179
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,6192								
1	27/92 (29,3%)	NA [13,83; NA]	9/97 (9,3%)	NA [NA; NA]	4,06 [1,79; 9,22] p=0,0005	3,16 [1,57; 6,36] p=0,0012	20,10% [9,10%; 31,00%] p=0,0003	2,94 [1,37; 6,30] p=0,0056
0	18/59 (30,5%)	NA [11,76; NA]	7/58 (12,1%)	NA [13,21; NA]	3,20 [1,22; 8,40] p=0,0154	2,53 [1,14; 5,59] p=0,0221	18,40% [4,00%; 32,90%] p=0,0123	2,10 [0,87; 5,04] p=0,0985
Ödem peripher (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,3389								
Weiblich	32/84 (38,1%)	17,28 [9,79; NA]	10/93 (10,8%)	NA [13,21; NA]	5,11 [2,32; 11,26] p<0,0001	3,54 [1,86; 6,76] p=0,0001	27,30% [15,20%; 39,50%] p<0,0001	3,19 [1,56; 6,53] p=0,0015
Männlich	13/67 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/62 (9,7%)	NA [14,03; NA]	2,25 [0,80; 6,34] p=0,1208	2,00 [0,81; 4,95] p=0,1313	9,70% [-2,30%; 21,70%] p=0,1119	1,76 [0,67; 4,67] p=0,2526

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)							

Anhang 4-G Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	24/151 (15,9%)	NA [NA; NA]	9/155 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,34; 6,67] p=0,0051	2,70 [1,29; 5,65] p=0,0081	9,90% [3,00%; 16,90%] p=0,0048	2,58 [1,20; 5,57] p=0,0156
Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9878								
< 75	23/139 (16,5%)	NA [NA; NA]	9/140 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,28; 6,49] p=0,0081	2,57 [1,24; 5,36] p=0,0116	10,10% [2,70%; 17,50%] p=0,0073	2,36 [1,09; 5,12] p=0,0300
≥ 75	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA
Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9741								
< 80	20/130 (15,4%)	NA [NA; NA]	7/128 (5,5%)	NA [NA; NA]	3,14 [1,28; 7,72] p=0,0094	2,81 [1,23; 6,42] p=0,0140	9,90% [2,60%; 17,30%] p=0,0082	2,67 [1,12; 6,33] p=0,0263
≥ 80	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,94 [0,48; 17,90] p=0,2313	2,57 [0,52; 12,72] p=0,2469	11,60% [-7,80%; 31,10%] p=0,2416	2,62 [0,48; 14,33] p=0,2653

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9973								
Nein	19/116 (16,4%)	NA [NA; NA]	7/117 (6,0%)	NA [NA; NA]	3,08 [1,24; 7,64] p=0,0119	2,74 [1,20; 6,26] p=0,0171	10,40% [2,40%; 18,40%] p=0,0108	2,55 [1,07; 6,10] p=0,0348
Ja	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,54; 16,59] p=0,1940	2,71 [0,56; 13,10] p=0,2138	9,00% [-4,60%; 22,60%] p=0,1933	2,75 [0,53; 14,23] p=0,2283
Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,3087								
Asiatisch	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	1/89 (1,1%)	NA [NA; NA]	15,02 [1,93; 116,82] p=0,0008	12,98 [1,74; 96,69] p=0,0124	13,50% [6,10%; 20,90%] p=0,0004	11,54 [1,51; 88,18] p=0,0184
Nicht asiatisch	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,75; 6,60] p=0,1453	1,99 [0,77; 5,10] p=0,1533	9,60% [-3,40%; 22,50%] p=0,1497	2,12 [0,77; 5,82] p=0,1472
Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,6103								
< 65	17/96 (17,7%)	NA [NA; NA]	5/92 (5,4%)	NA [NA; NA]	3,74 [1,32; 10,62] p=0,0091	3,26 [1,25; 8,47] p=0,0154	12,30% [3,30%; 21,20%] p=0,0071	2,98 [1,09; 8,10] p=0,0328
≥ 65	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,15 [0,59; 7,79] p=0,2365	2,00 [0,62; 6,49] p=0,2456	6,40% [-4,30%; 17,00%] p=0,2413	1,95 [0,56; 6,77] p=0,2930

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,0951								
Ja	13/63 (20,6%)	NA [NA; NA]	2/64 (3,1%)	NA [NA; NA]	8,06 [1,74; 37,39] p=0,0023	6,60 [1,55; 28,08] p=0,0106	17,50% [6,60%; 28,40%] p=0,0016	6,60 [1,49; 29,26] p=0,0131
Nein	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]	7/91 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,63; 4,64] p=0,2863	1,63 [0,66; 4,00] p=0,2910	4,80% [-4,00%; 13,60%] p=0,2851	1,45 [0,56; 3,79] p=0,4470
Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,3283								
0	12/59 (20,3%)	NA [15,57; NA]	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,77; 6,36] p=0,1358	1,97 [0,79; 4,89] p=0,1456	10,00% [-2,90%; 22,90%] p=0,1295	1,78 [0,66; 4,75] p=0,2520
1	12/92 (13,0%)	NA [NA; NA]	3/97 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,70 [1,28; 17,24] p=0,0116	4,22 [1,23; 14,47] p=0,0221	10,00% [2,30%; 17,60%] p=0,0113	4,25 [1,20; 15,08] p=0,0254
Fieber (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,3557								
Weiblich	14/84 (16,7%)	NA [NA; NA]	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,94; 6,42] p=0,0611	2,21 [0,94; 5,22] p=0,0694	9,10% [-0,50%; 18,70%] p=0,0622	2,01 [0,80; 5,02] p=0,1357
Männlich	10/67 (14,9%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	5,26 [1,10; 25,07] p=0,0228	4,63 [1,05; 20,29] p=0,0423	11,70% [2,10%; 21,30%] p=0,0169	4,71 [1,03; 21,52] p=0,0455

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-167: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	15/151 (9,9%)	NA [NA; NA]	4/155 (2,6%)	NA [NA; NA]	3,93 [1,30; 11,88] p=0,0087	3,81 [1,27; 11,44] p=0,0172	7,20% [1,80%; 12,70%] p=0,0090	3,73 [1,23; 11,26] p=0,0197
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,7824								
< 75	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/140 (2,1%)	NA [NA; NA]	4,71 [1,31; 16,92] p=0,0097	4,37 [1,27; 14,98] p=0,0192	7,20% [1,80%; 12,60%] p=0,0089	4,24 [1,21; 14,90] p=0,0242
≥ 75	2/12 (16,7%)	NA [0,82; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,22; 35,29] p=0,4201	2,50 [0,26; 24,38] p=0,4303	10,00% [-14,60%; 34,60%] p=0,4251	2,52 [0,23; 27,74] p=0,4514
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9891								
< 80	8/130 (6,2%)	NA [NA; NA]	4/128 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,60; 6,93] p=0,2490	1,97 [0,61; 6,38] p=0,2584	3,00% [-2,10%; 8,10%] p=0,2457	1,92 [0,58; 6,38] p=0,2885
≥ 80	7/21 (33,3%)	NA [5,32; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9909								
Nein	11/116 (9,5%)	NA [NA; NA]	4/117 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,96 [0,91; 9,58] p=0,0599	2,77 [0,91; 8,46] p=0,0730	6,10% [-0,20%; 12,30%] p=0,0579	2,76 [0,88; 8,67] p=0,0822
Ja	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40% [0,90%; 22,00%] p=0,0336	NA [NA; NA] NA
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=1,0000								
Nicht asiatisch	13/52 (25,0%)	NA [NA; NA]	4/62 (6,5%)	NA [NA; NA]	4,83 [1,47; 15,92] p=0,0058	3,88 [1,34; 11,17] p=0,0121	18,50% [5,30%; 31,80%] p=0,0061	4,05 [1,32; 12,42] p=0,0146
Asiatisch	2/96 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10% [-0,80%; 4,90%] p=0,1529	NA [NA; NA] NA
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,1416								
< 65	11/96 (11,5%)	NA [NA; NA]	1/92 (1,1%)	NA [NA; NA]	11,78 [1,49; 93,17] p=0,0037	10,54 [1,39; 80,03] p=0,0228	10,40% [3,70%; 17,10%] p=0,0025	10,11 [1,30; 78,40] p=0,0269
≥ 65	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,34; 7,34] p=0,5663	1,53 [0,36; 6,53] p=0,5677	2,50% [-6,10%; 11,20%] p=0,5692	1,52 [0,34; 6,78] p=0,5849

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,4418								
Ja	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	3/64 (4,7%)	NA [NA; NA]	2,96 [0,75; 11,71] p=0,1099	2,71 [0,75; 9,75] p=0,1272	8,00% [-1,70%; 17,70%] p=0,1061	2,71 [0,72; 10,23] p=0,1409
Nein	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	1/91 (1,1%)	NA [NA; NA]	7,78 [0,94; 64,58] p=0,0269	7,24 [0,91; 57,63] p=0,0615	6,90% [0,80%; 12,90%] p=0,0262	7,17 [0,88; 58,34] p=0,0653
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,9903								
0	11/59 (18,6%)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,60% [8,70%; 28,60%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
1	4/92 (4,3%)	NA [NA; NA]	4/97 (4,1%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,26; 4,36] p=0,9392	1,05 [0,27; 4,09] p=0,9390	0,20% [-5,50%; 6,00%] p=0,9391	1,05 [0,26; 4,22] p=0,9396
Schleimhautentzündung (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,2581								
Weiblich	8/84 (9,5%)	NA [NA; NA]	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	9,68 [1,19; 79,16] p=0,0108	8,86 [1,13; 69,34] p=0,0378	8,40% [1,80%; 15,10%] p=0,0123	9,15 [1,14; 73,16] p=0,0369
Männlich	7/67 (10,4%)	NA [NA; NA]	3/62 (4,8%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,57; 9,30] p=0,2358	2,16 [0,58; 7,98] p=0,2486	5,60% [-3,50%; 14,70%] p=0,2252	2,08 [0,54; 8,05] p=0,2882

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	63/151 (41,7%)	NA [10,64; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	57,23 [13,29; 246,39] p<0,0001	31,56 [8,01; 124,28] p<0,0001	40,40% [32,40%; 48,50%] p<0,0001	33,24 [8,13; 135,86] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9876								
< 75	58/139 (41,7%)	NA [10,64; NA]	2/140 (1,4%)	NA [NA; NA]	49,41 [11,75; 207,71] p<0,0001	29,21 [7,28; 117,26] p<0,0001	40,30% [31,90%; 48,70%] p<0,0001	30,05 [7,34; 123,10] p<0,0001
≥ 75	5/12 (41,7%)	11,07 [0,03; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034	NA [NA; NA] NA
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9833								
< 80	52/130 (40,0%)	NA [10,64; NA]	2/128 (1,6%)	NA [NA; NA]	42,00 [9,95; 177,31] p<0,0001	25,60 [6,37; 102,89] p<0,0001	38,40% [29,70%; 47,10%] p<0,0001	26,18 [6,38; 107,53] p<0,0001
≥ 80	11/21 (52,4%)	11,07 [0,03; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	52,40% [31,00%; 73,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9872								
Nein	45/116 (38,8%)	NA [11,07; NA]	2/117 (1,7%)	NA [NA; NA]	36,44 [8,57; 154,89] p<0,0001	22,69 [5,64; 91,38] p<0,0001	37,10% [27,90%; 46,30%] p<0,0001	23,59 [5,72; 97,28] p<0,0001

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Ja	18/35 (51,4%)	0,03 [0,03; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	51,40% [34,90%; 68,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9997								
Asiatisch	32/96 (33,3%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [23,90%; 42,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nicht asiatisch	29/52 (55,8%)	0,03 [0,03; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	37,83 [8,35; 171,46] p<0,0001	17,29 [4,33; 69,04] p<0,0001	52,50% [38,30%; 66,70%] p<0,0001	18,95 [4,51; 79,67] p<0,0001
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,9835								
< 65	44/96 (45,8%)	NA [0,03; NA]	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	38,08 [8,86; 163,56] p<0,0001	21,08 [5,26; 84,47] p<0,0001	43,70% [33,30%; 54,10%] p<0,0001	21,84 [5,29; 90,16] p<0,0001
≥ 65	19/55 (34,5%)	NA [11,07; NA]	0/63 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,50% [22,00%; 47,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,9828								
Nein	34/88 (38,6%)	NA [11,07; NA]	2/91 (2,2%)	NA [NA; NA]	28,02 [6,47; 121,33] p<0,0001	17,58 [4,35; 70,98] p<0,0001	36,40% [25,80%; 47,00%] p<0,0001	18,04 [4,33; 75,13] p<0,0001
Ja	29/63 (46,0%)	NA [0,03; NA]	0/64 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	46,00% [33,70%; 58,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,9862								
1	35/92 (38,0%)	NA [11,07; NA]	0/97 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,00% [28,10%; 48,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
0	28/59 (47,5%)	NA [0,03; NA]	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	25,29 [5,64; 113,36] p<0,0001	13,76 [3,44; 55,15] p=0,0002	44,00% [30,40%; 57,60%] p<0,0001	14,47 [3,44; 60,85] p=0,0003
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,8646								
Weiblich	33/84 (39,3%)	NA [11,07; NA]	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	59,53 [7,91; 448,15] p<0,0001	36,54 [5,11; 261,32] p=0,0003	38,20% [27,60%; 48,90%] p<0,0001	36,43 [4,98; 266,48] p=0,0004

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Männlich	30/67 (44,8%)	NA [0,03; NA]	1/62 (1,6%)	NA [NA; NA]	49,46 [6,47; 378,02] p<0,0001	27,76 [3,90; 197,52] p=0,0009	43,20% [30,90%; 55,50%] p<0,0001	29,87 [4,07; 219,21] p=0,0008

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypertonie (Jegliche unerwünschten Ereignisse)* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Hypertonie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	1/151 (0,7%)	NA [NA; NA]	10/155 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0070	0,10 [0,01; 0,80] p=0,0296	-5,80% [-9,80%; -1,70%] p=0,0055	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0154
Hypertonie (Jegliche unerwünschten Ereignisse), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9993								
< 75	1/139 (0,7%)	NA [NA; NA]	10/140 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,75] p=0,0059	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0276	-6,40% [-10,90%; -1,90%] p=0,0051	0,07 [0,01; 0,55] p=0,0115
≥ 75	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: 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.
d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)

Anhang 4-G Tabelle 4-170: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	50/151 (33,1%)	NA [NA; NA]	35/155 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,02; 2,80] p=0,0395	1,47 [1,01; 2,12] p=0,0420	10,60% [0,50%; 20,60%] p=0,0390	1,71 [1,10; 2,63] p=0,0159
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,1681								
< 80	48/130 (36,9%)	NA [NA; NA]	30/128 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,11; 3,29] p=0,0186	1,57 [1,07; 2,32] p=0,0208	13,50% [2,40%; 24,60%] p=0,0170	1,76 [1,11; 2,78] p=0,0152
≥ 80	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,08; 2,67] p=0,3861	0,51 [0,11; 2,39] p=0,3966	-9,00% [-28,30%; 10,30%] p=0,3609	0,54 [0,10; 2,79] p=0,4637
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,1741								
< 75	45/139 (32,4%)	NA [NA; NA]	27/140 (19,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,16; 3,47] p=0,0126	1,68 [1,11; 2,54] p=0,0145	13,10% [2,90%; 23,20%] p=0,0116	1,87 [1,16; 3,01] p=0,0104
≥ 75	5/12 (41,7%)	NA [0,33; NA]	8/15 (53,3%)	2,37 [0,30; NA]	0,63 [0,14; 2,89] p=0,5541	0,78 [0,34; 1,77] p=0,5551	-11,70% [-49,30%; 26,00%] p=0,5433	0,81 [0,27; 2,49] p=0,7168

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,8617								
Nein	39/116 (33,6%)	NA [NA; NA]	27/117 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,95; 3,01] p=0,0747	1,46 [0,96; 2,21] p=0,0777	10,50% [-1,00%; 22,00%] p=0,0723	1,58 [0,97; 2,59] p=0,0665
Ja	11/35 (31,4%)	NA [2,30; NA]	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,60; 4,95] p=0,3161	1,49 [0,68; 3,28] p=0,3180	10,40% [-9,70%; 30,50%] p=0,3120	1,78 [0,72; 4,44] p=0,2131
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,0277								
1	37/92 (40,2%)	NA [2,83; NA]	20/97 (20,6%)	NA [NA; NA]	2,59 [1,36; 4,93] p=0,0034	1,95 [1,23; 3,10] p=0,0047	19,60% [6,70%; 32,50%] p=0,0028	2,39 [1,39; 4,13] p=0,0017
0	13/59 (22,0%)	NA [NA; NA]	15/58 (25,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,35; 1,90] p=0,6290	0,85 [0,45; 1,63] p=0,6281	-3,80% [-19,30%; 11,60%] p=0,6273	0,88 [0,42; 1,84] p=0,7246
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,7638								
Asiatisch	34/96 (35,4%)	NA [NA; NA]	20/89 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,99; 3,63] p=0,0536	1,58 [0,98; 2,52] p=0,0584	12,90% [0,00%; 25,90%] p=0,0494	1,79 [1,03; 3,11] p=0,0390
Nicht asiatisch	14/52 (26,9%)	NA [NA; NA]	14/62 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,54; 2,97] p=0,5933	1,19 [0,63; 2,27] p=0,5916	4,30% [-11,60%; 20,30%] p=0,5931	1,26 [0,60; 2,64] p=0,5433

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,6246								
Nein	29/88 (33,0%)	NA [NA; NA]	19/91 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,95; 3,65] p=0,0690	1,58 [0,96; 2,60] p=0,0729	12,10% [-0,80%; 25,00%] p=0,0664	1,76 [0,98; 3,14] p=0,0568
Ja	21/63 (33,3%)	NA [NA; NA]	16/64 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,69; 3,24] p=0,3033	1,33 [0,77; 2,31] p=0,3049	8,30% [-7,40%; 24,10%] p=0,2997	1,46 [0,76; 2,79] p=0,2560
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,6115								
Weiblich	28/84 (33,3%)	NA [NA; NA]	23/93 (24,7%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,79; 2,93] p=0,2083	1,35 [0,85; 2,15] p=0,2093	8,60% [-4,80%; 22,00%] p=0,2070	1,48 [0,85; 2,57] p=0,1653
Männlich	22/67 (32,8%)	NA [NA; NA]	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,91; 4,58] p=0,0837	1,70 [0,92; 3,13] p=0,0909	13,50% [-1,50%; 28,40%] p=0,0769	1,91 [0,94; 3,86] p=0,0719
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,9921								
< 65	27/96 (28,1%)	NA [NA; NA]	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,92; 3,74] p=0,0806	1,62 [0,94; 2,80] p=0,0857	10,70% [-1,10%; 22,60%] p=0,0763	1,71 [0,92; 3,17] p=0,0912
≥ 65	23/55 (41,8%)	NA [1,41; NA]	19/63 (30,2%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,78; 3,56] p=0,1889	1,39 [0,85; 2,26] p=0,1895	11,70% [-5,60%; 28,90%] p=0,1858	1,69 [0,92; 3,10] p=0,0929

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)							

Anhang 4-G Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	17/151 (11,3%)	NA [NA; NA]	5/155 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,81 [1,38; 10,50] p=0,0059	3,53 [1,34; 9,30] p=0,0109	8,10% [2,40%; 13,90%] p=0,0059	3,50 [1,28; 9,56] p=0,0146
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9925								
< 80	16/130 (12,3%)	NA [NA; NA]	5/128 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,45 [1,23; 9,73] p=0,0138	3,15 [1,19; 8,35] p=0,0209	8,40% [1,80%; 15,00%] p=0,0122	3,14 [1,14; 8,60] p=0,0265
≥ 80	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-4,30%; 13,90%] p=0,3055	NA [NA; NA] NA
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,9909								
< 75	16/139 (11,5%)	NA [NA; NA]	5/140 (3,6%)	NA [NA; NA]	3,51 [1,25; 9,87] p=0,0121	3,22 [1,21; 8,56] p=0,0188	7,90% [1,80%; 14,10%] p=0,0112	3,19 [1,16; 8,75] p=0,0244
≥ 75	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,4437								
Nein	11/116 (9,5%)	NA [NA; NA]	4/117 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,96 [0,91; 9,58] p=0,0599	2,77 [0,91; 8,46] p=0,0730	6,10% [-0,20%; 12,30%] p=0,0579	2,63 [0,83; 8,34] p=0,1017
Ja	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	7,66 [0,87; 67,19] p=0,0367	6,51 [0,82; 51,45] p=0,0755	14,50% [1,00%; 28,00%] p=0,0349	7,02 [0,84; 58,35] p=0,0712
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,2634								
1	14/92 (15,2%)	NA [20,24; NA]	3/97 (3,1%)	NA [NA; NA]	5,62 [1,56; 20,28] p=0,0037	4,92 [1,46; 16,56] p=0,0101	12,10% [4,00%; 20,20%] p=0,0034	4,87 [1,39; 17,08] p=0,0135
0	3/59 (5,1%)	NA [NA; NA]	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,24; 9,32] p=0,6631	1,48 [0,26; 8,50] p=0,6640	1,60% [-5,70%; 8,90%] p=0,6609	1,50 [0,25; 8,98] p=0,6569
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=0,9554								
Asiatisch	15/96 (15,6%)	NA [20,24; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,94 [1,25; 12,36] p=0,0130	3,48 [1,20; 10,08] p=0,0218	11,10% [2,70%; 19,60%] p=0,0098	3,52 [1,16; 10,68] p=0,0260
Nicht asiatisch	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,21; 27,70] p=0,4601	2,38 [0,22; 25,56] p=0,4727	2,20% [-3,90%; 8,30%] p=0,4727	2,39 [0,22; 26,31] p=0,4777

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Aktuell oder in Vergangenheit Raucher, Interaktion:p=0,9642								
Nein	10/88 (11,4%)	NA [20,24; NA]	3/91 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,76 [1,00; 14,16] p=0,0381	3,45 [0,98; 12,11] p=0,0536	8,10% [0,50%; 15,60%] p=0,0369	3,28 [0,89; 12,07] p=0,0736
Ja	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	2/64 (3,1%)	NA [NA; NA]	3,88 [0,77; 19,43] p=0,0807	3,56 [0,77; 16,46] p=0,1047	8,00% [-0,90%; 16,80%] p=0,0771	3,68 [0,76; 17,73] p=0,1045
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion:p=0,5439								
Weiblich	12/84 (14,3%)	NA [NA; NA]	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	5,00 [1,36; 18,39] p=0,0085	4,43 [1,29; 15,15] p=0,0178	11,10% [2,80%; 19,40%] p=0,0090	4,36 [1,22; 15,58] p=0,0236
Männlich	5/67 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,42 [0,45; 12,95] p=0,2904	2,31 [0,47; 11,49] p=0,3051	4,20% [-3,40%; 11,90%] p=0,2794	2,33 [0,45; 12,03] p=0,3121
Leukopenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 65 Jahre), Interaktion:p=0,3445								
≥ 65	10/55 (18,2%)	NA [20,24; NA]	2/63 (3,2%)	NA [NA; NA]	6,78 [1,42; 32,46] p=0,0074	5,73 [1,31; 25,02] p=0,0203	15,00% [3,90%; 26,10%] p=0,0079	5,56 [1,20; 25,73] p=0,0283
< 65	7/96 (7,3%)	NA [NA; NA]	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,58; 9,31] p=0,2195	2,24 [0,60; 8,39] p=0,2328	4,00% [-2,30%; 10,40%] p=0,2129	2,32 [0,60; 8,96] p=0,2236

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

Anhang 4-G Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Signifikante PT: Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3))* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	13/151 (8,6%)	NA [NA; NA]	2/155 (1,3%)	NA [NA; NA]	7,25 [1,61; 32,65] p=0,0029	6,71 [1,54; 29,14] p=0,0111	7,40% [2,50%; 12,20%] p=0,0028	6,41 [1,44; 28,51] p=0,0147
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion:p=0,9894								
< 80	13/130 (10,0%)	NA [NA; NA]	1/128 (0,8%)	NA [NA; NA]	14,11 [1,82; 109,55] p=0,0011	12,80 [1,70; 96,42] p=0,0133	9,20% [3,80%; 14,60%] p=0,0008	11,87 [1,55; 90,92] p=0,0172
≥ 80	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,70% [-10,80%; 3,40%] p=0,3082	NA [NA; NA] p=0,9984
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Alter in Jahren (Abgrenzung 75 Jahre), Interaktion:p=0,2657								
< 75	12/139 (8,6%)	NA [NA; NA]	1/140 (0,7%)	NA [NA; NA]	13,13 [1,68; 102,45] p=0,0017	12,09 [1,59; 91,70] p=0,0159	7,90% [3,00%; 12,80%] p=0,0014	10,85 [1,41; 83,69] p=0,0221
≥ 75	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,07; 22,72] p=0,8719	1,25 [0,09; 17,98] p=0,8697	1,70% [-18,40%; 21,80%] p=0,8709	1,52 [0,09; 24,69] p=0,7670

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI][b]	OR [95%-KI] p-Wert[c]	RR [95%-KI] p-Wert[c]	RD [95%-KI] p-Wert[c]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Hirnmetastasen in der Anamnese, Interaktion:p=0,9928								
Nein	10/116 (8,6%)	NA [NA; NA]	2/117 (1,7%)	NA [NA; NA]	5,42 [1,16; 25,33] p=0,0172	5,04 [1,13; 22,52] p=0,0341	6,90% [1,30%; 12,50%] p=0,0160	4,56 [1,00; 20,88] p=0,0504
Ja	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,60% [-0,70%; 17,80%] p=0,0701	NA [NA; NA] NA
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion:p=0,9913								
1	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/97 (2,1%)	NA [NA; NA]	5,15 [1,08; 24,52] p=0,0238	4,75 [1,05; 21,38] p=0,0426	7,70% [1,00%; 14,40%] p=0,0238	4,78 [1,03; 22,12] p=0,0456
0	4/59 (6,8%)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,80% [0,40%; 13,20%] p=0,0383	NA [NA; NA] NA
Hypokaliämie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion:p=1,0000								
Asiatisch	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40% [4,30%; 16,50%] p=0,0008	NA [NA; NA] NA
Nicht asiatisch	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,29; 11,43] p=0,5108	1,79 [0,31; 10,30] p=0,5152	2,50% [-5,20%; 10,30%] p=0,5181	1,80 [0,30; 10,75] p=0,5214

	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed		**Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**		**Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI][b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI][b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: 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 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 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: (66)								

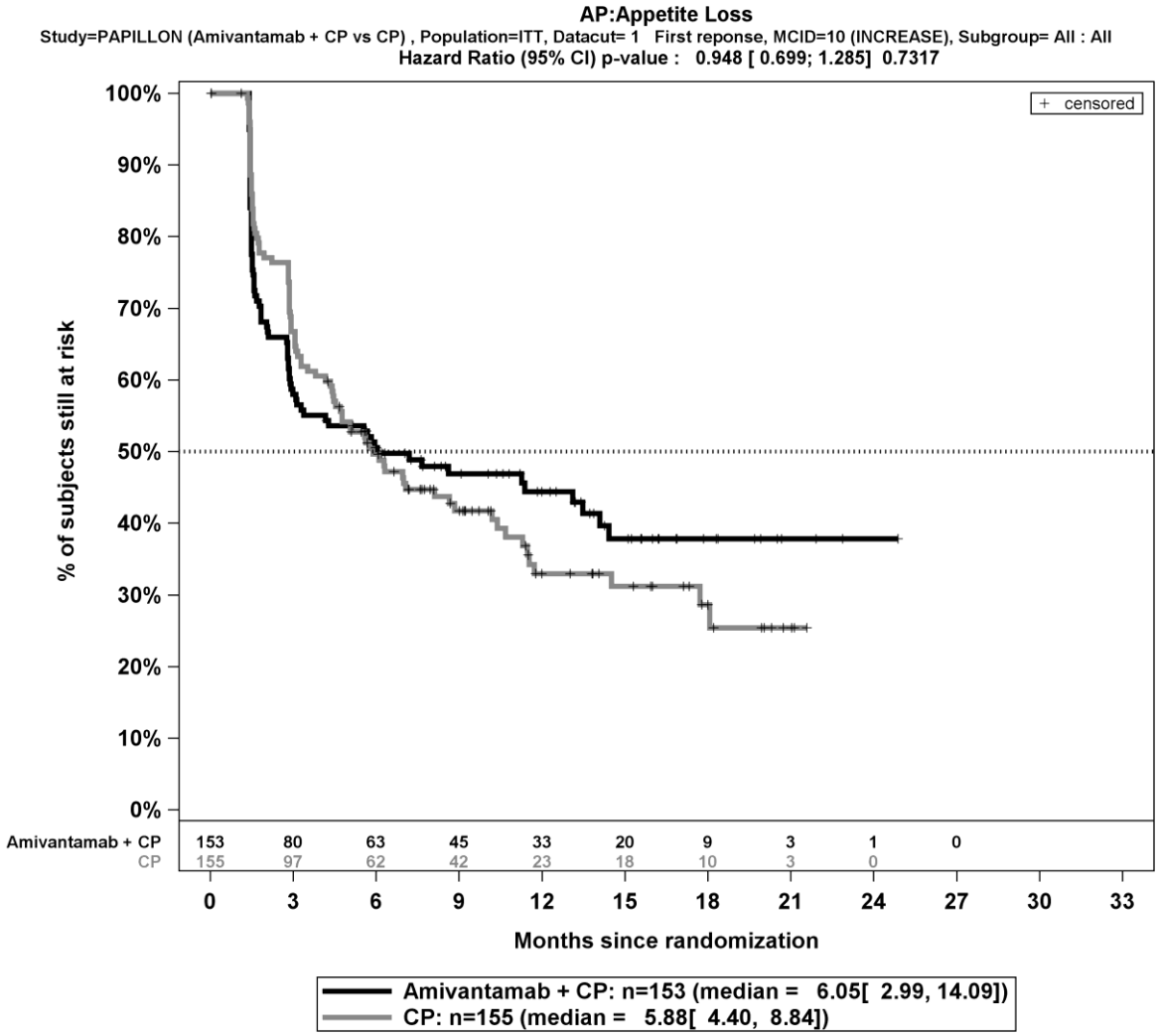
Anhang 4-H: Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten PRO für die ITT-Population

In diesem Anhang sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten PRO für die ITT-Population dargestellt

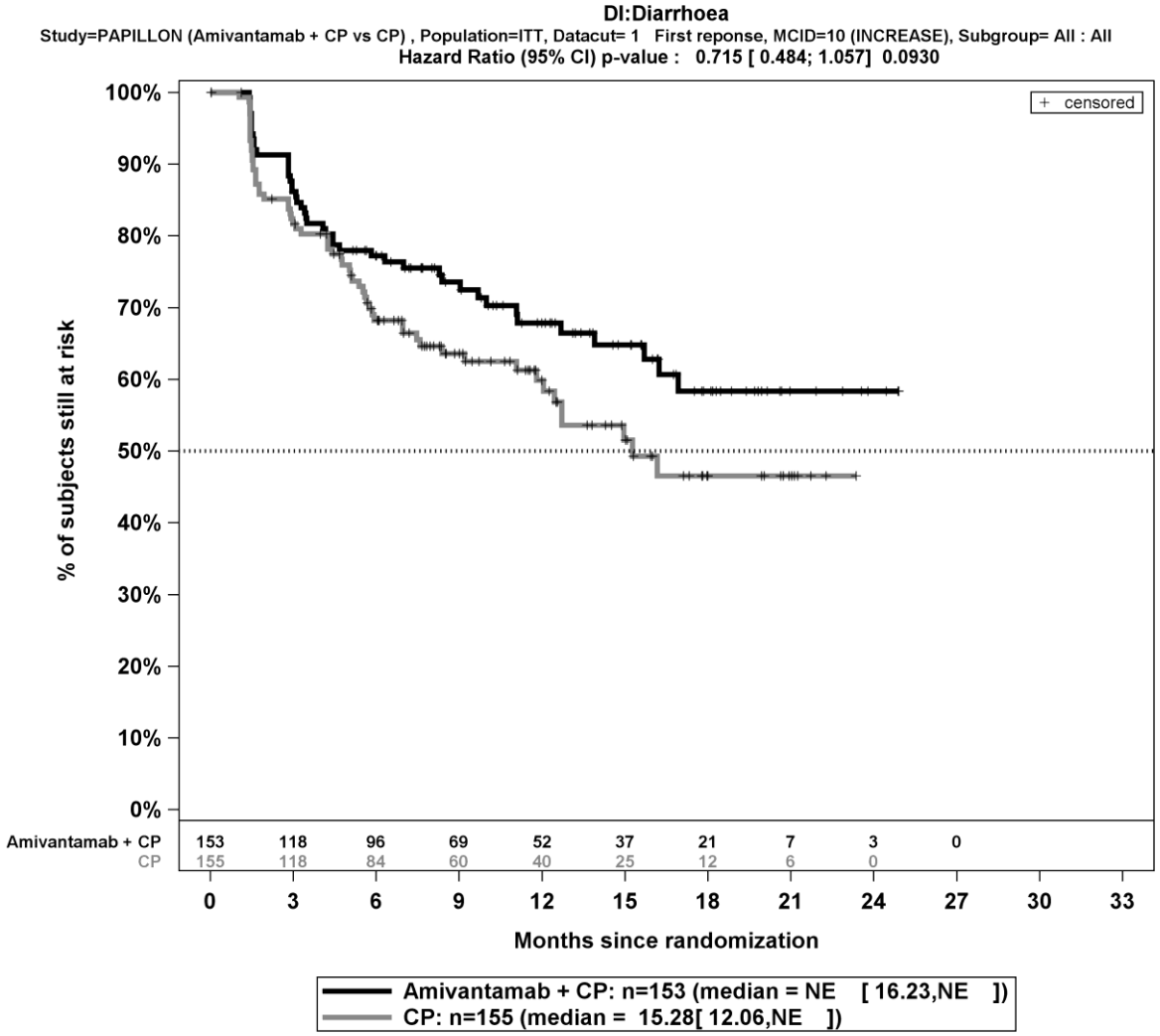
Alle in Anhang 4-H dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenz (66).

Studie PAPILLON, 1. Datenschnitt

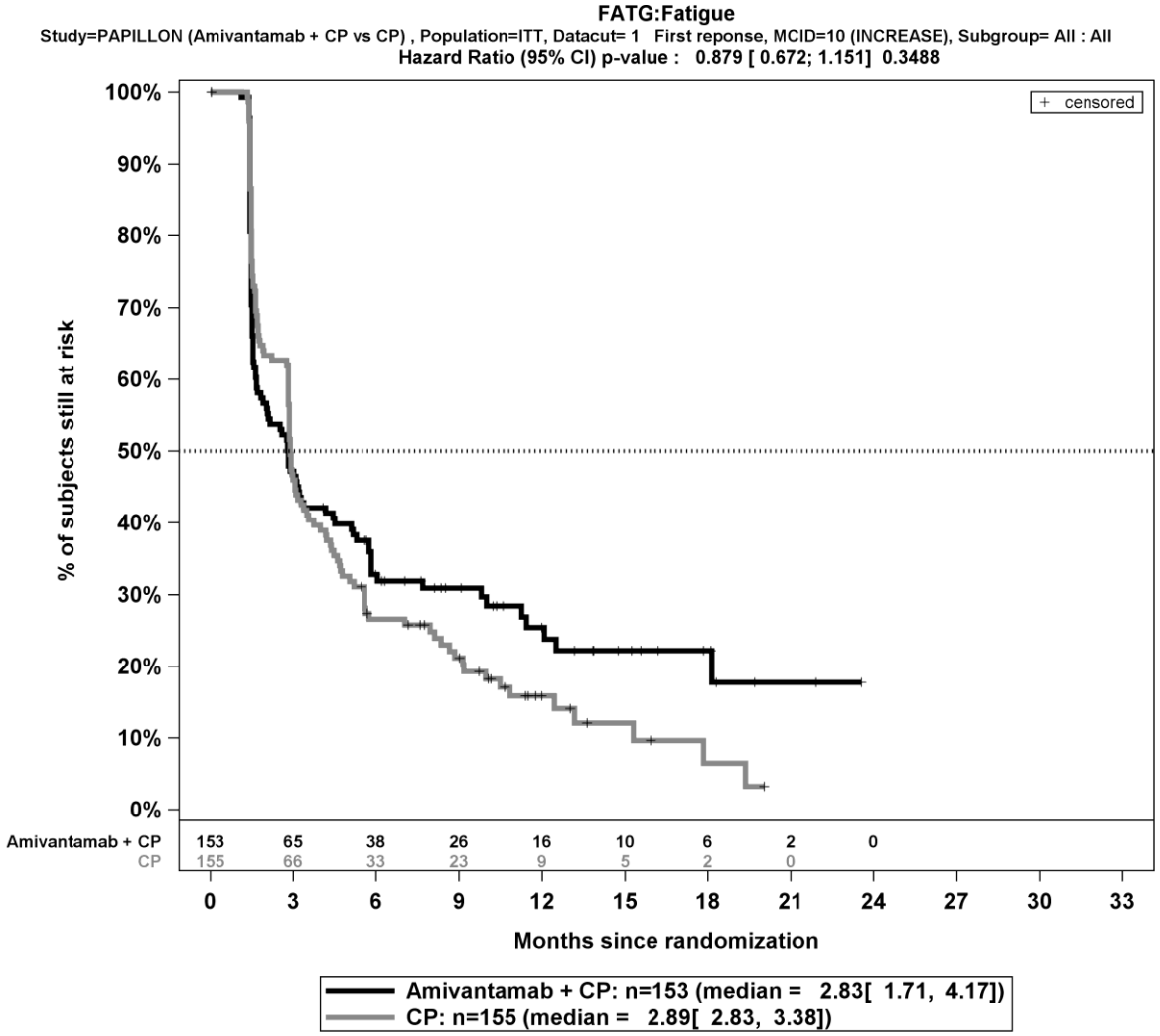
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen



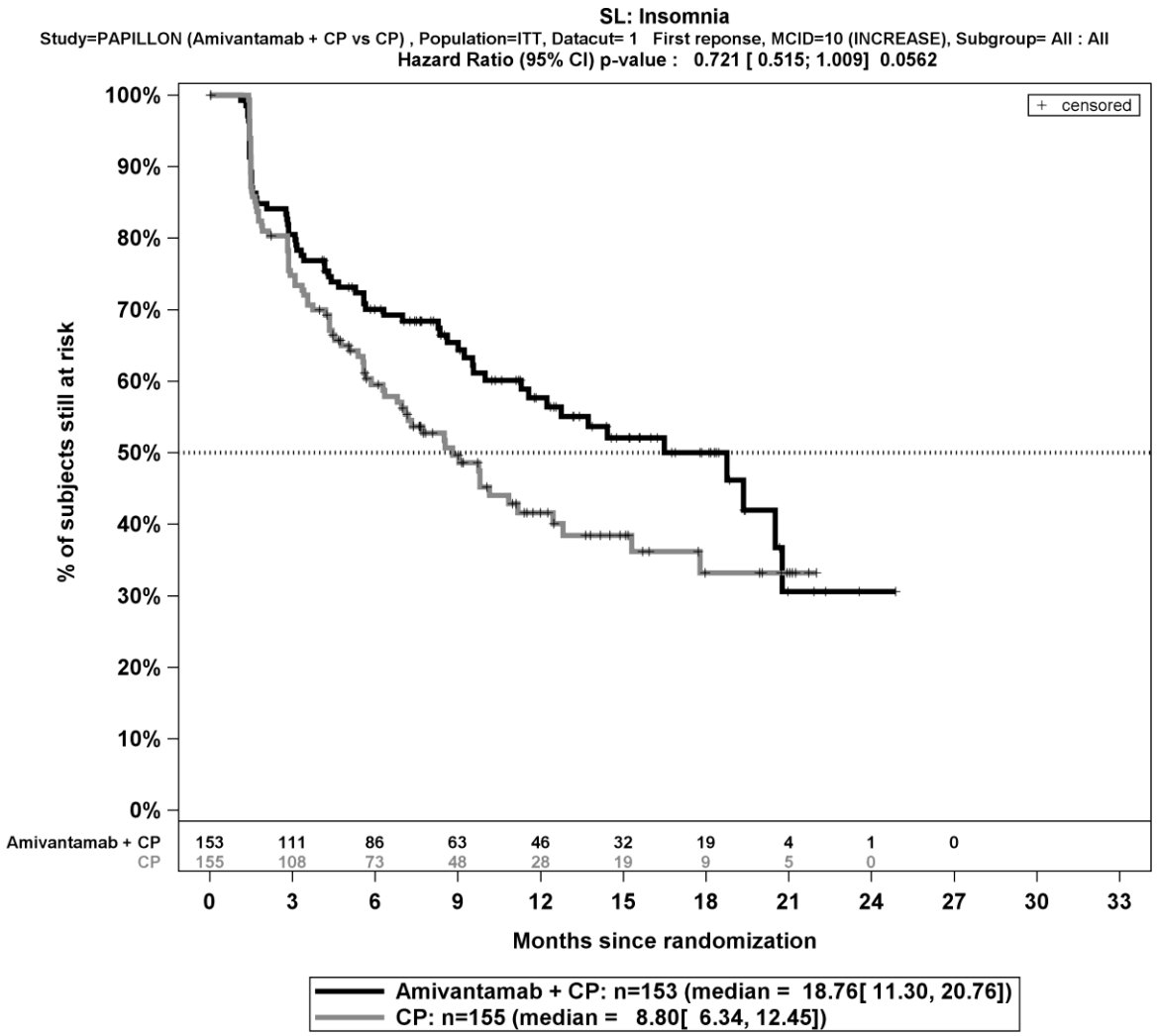
Anhang 4-H Abbildung 4-115:Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



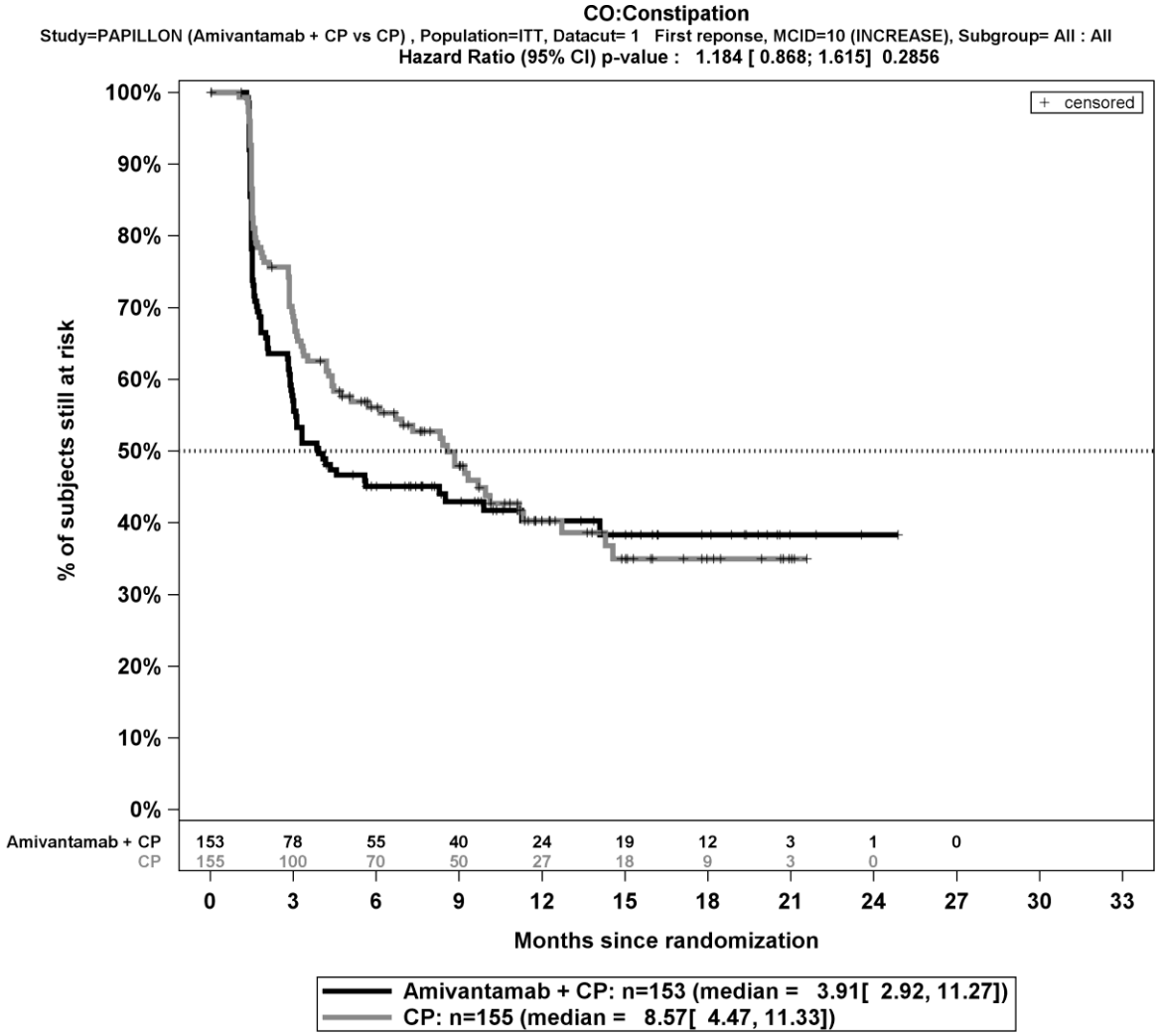
Anhang 4-H Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



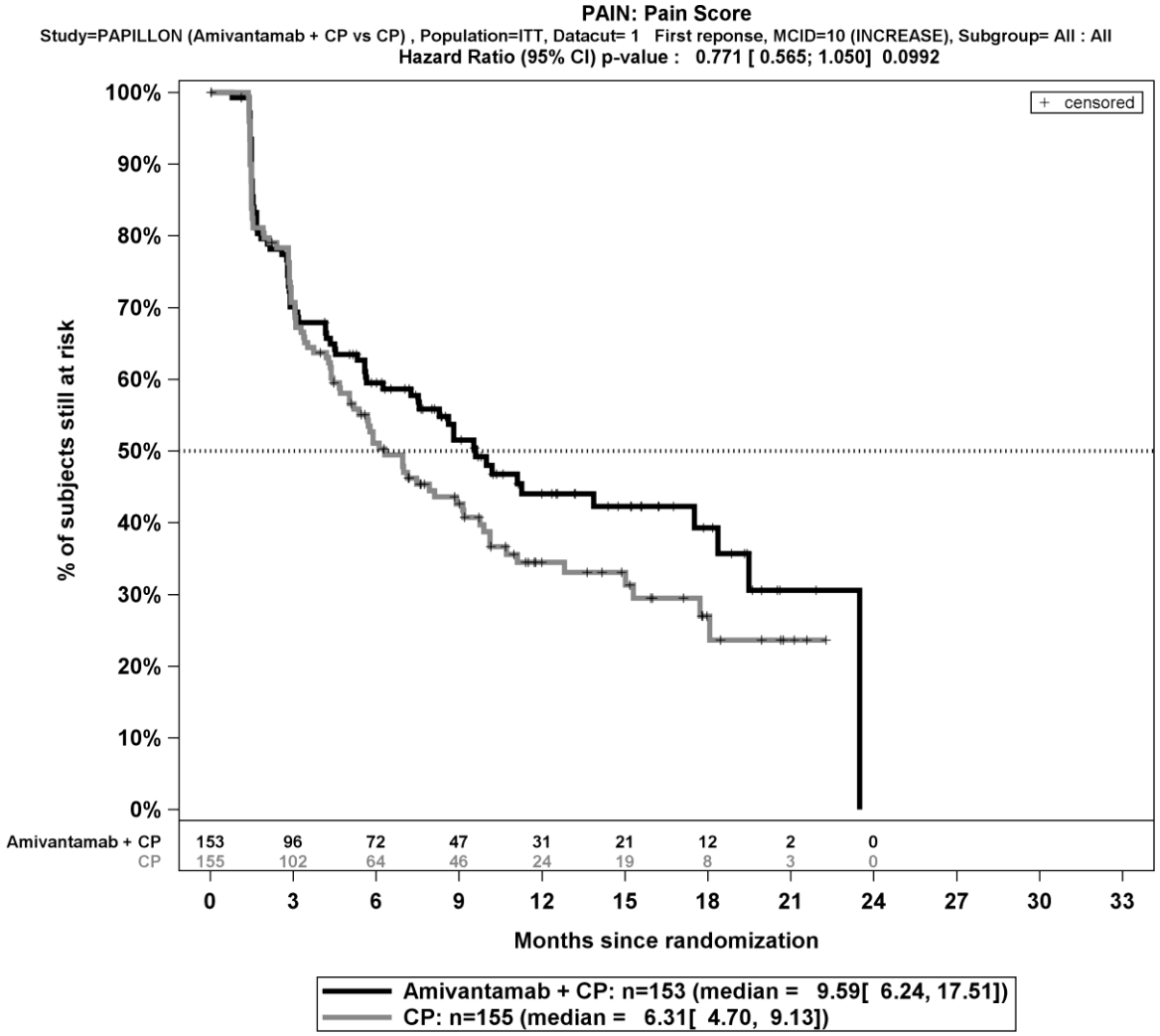
Anhang 4-H Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Anhang 4-H Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

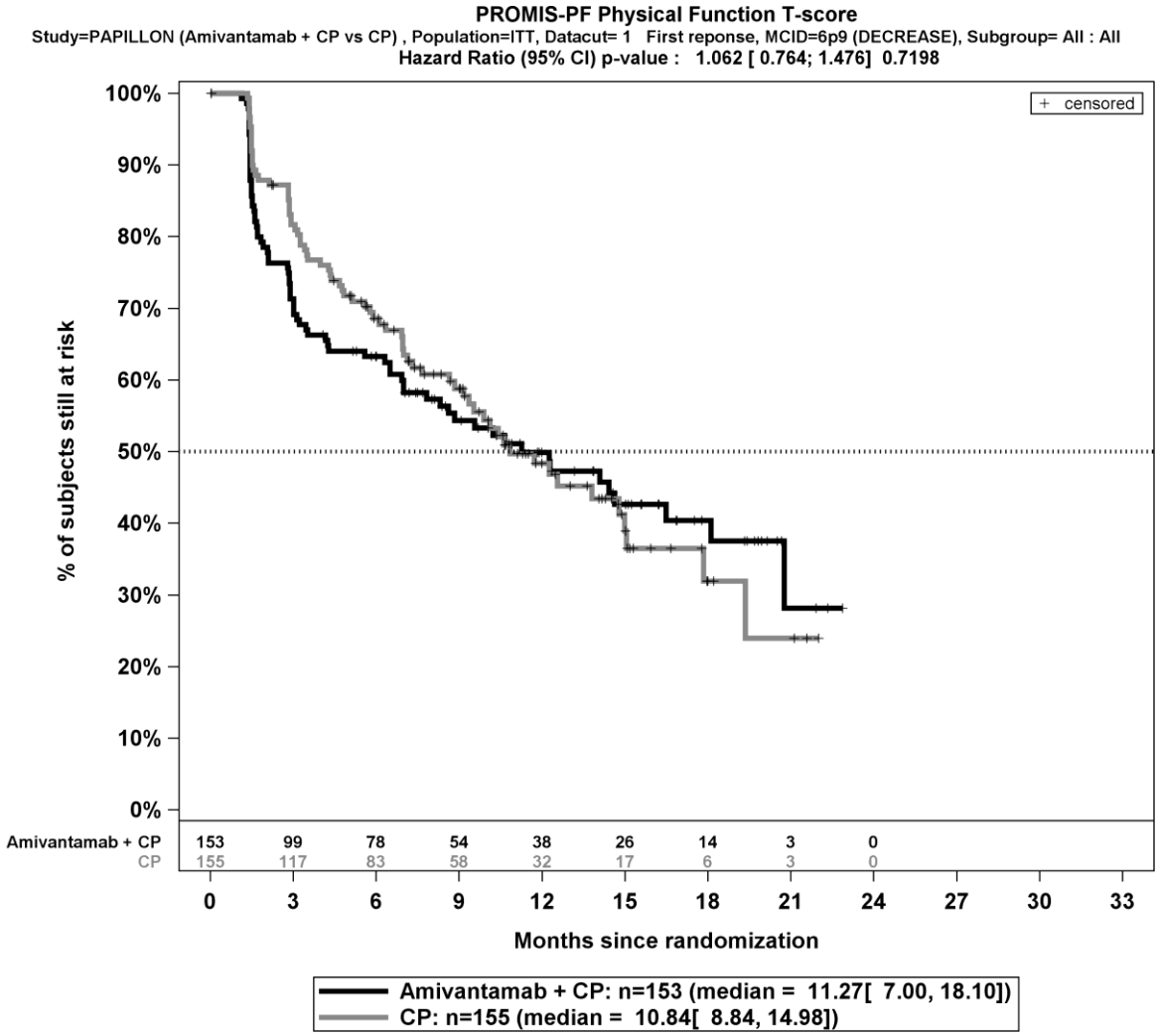


Anhang 4-H Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



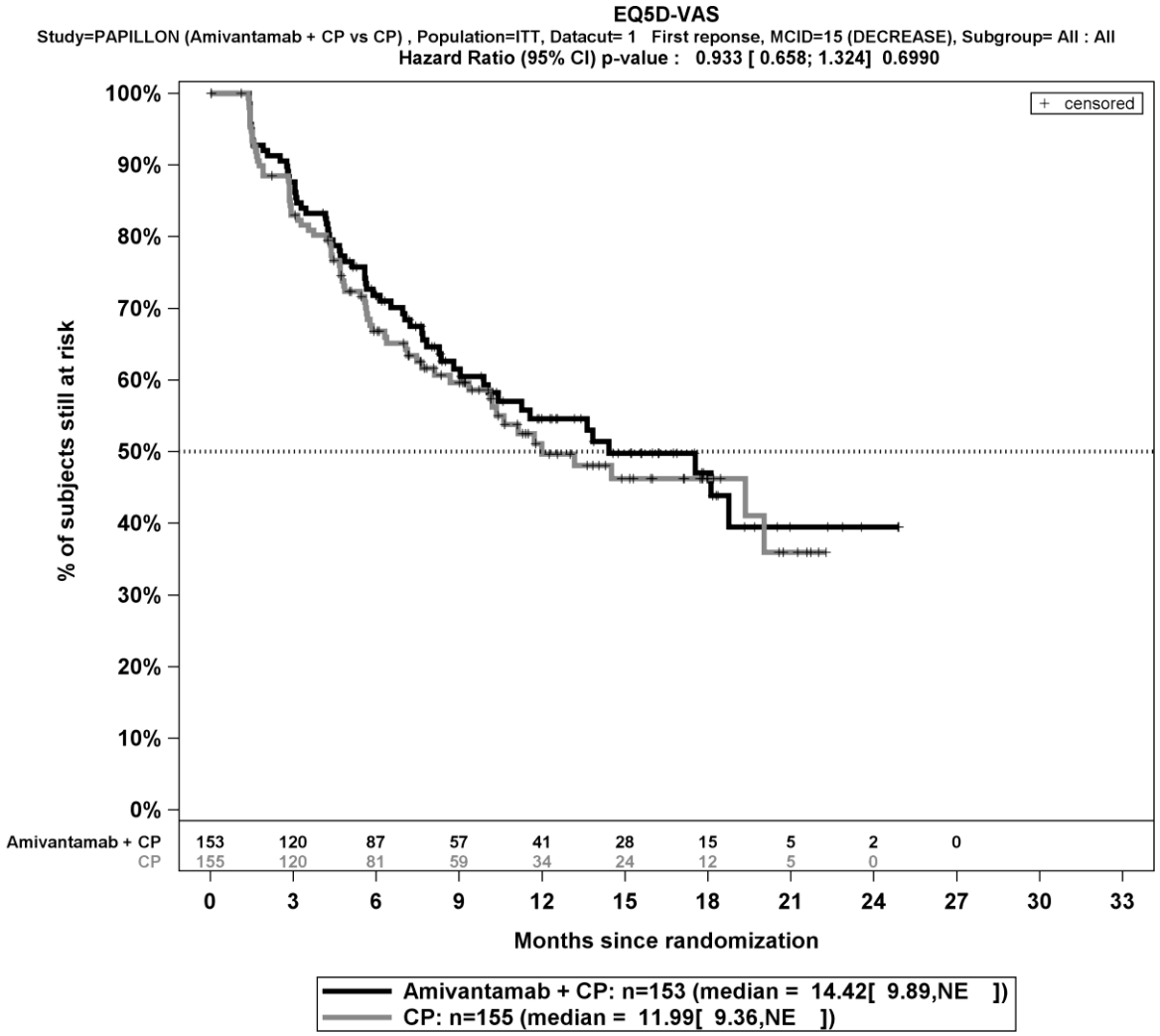
Anhang 4-H Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

PROMIS-PF-8c



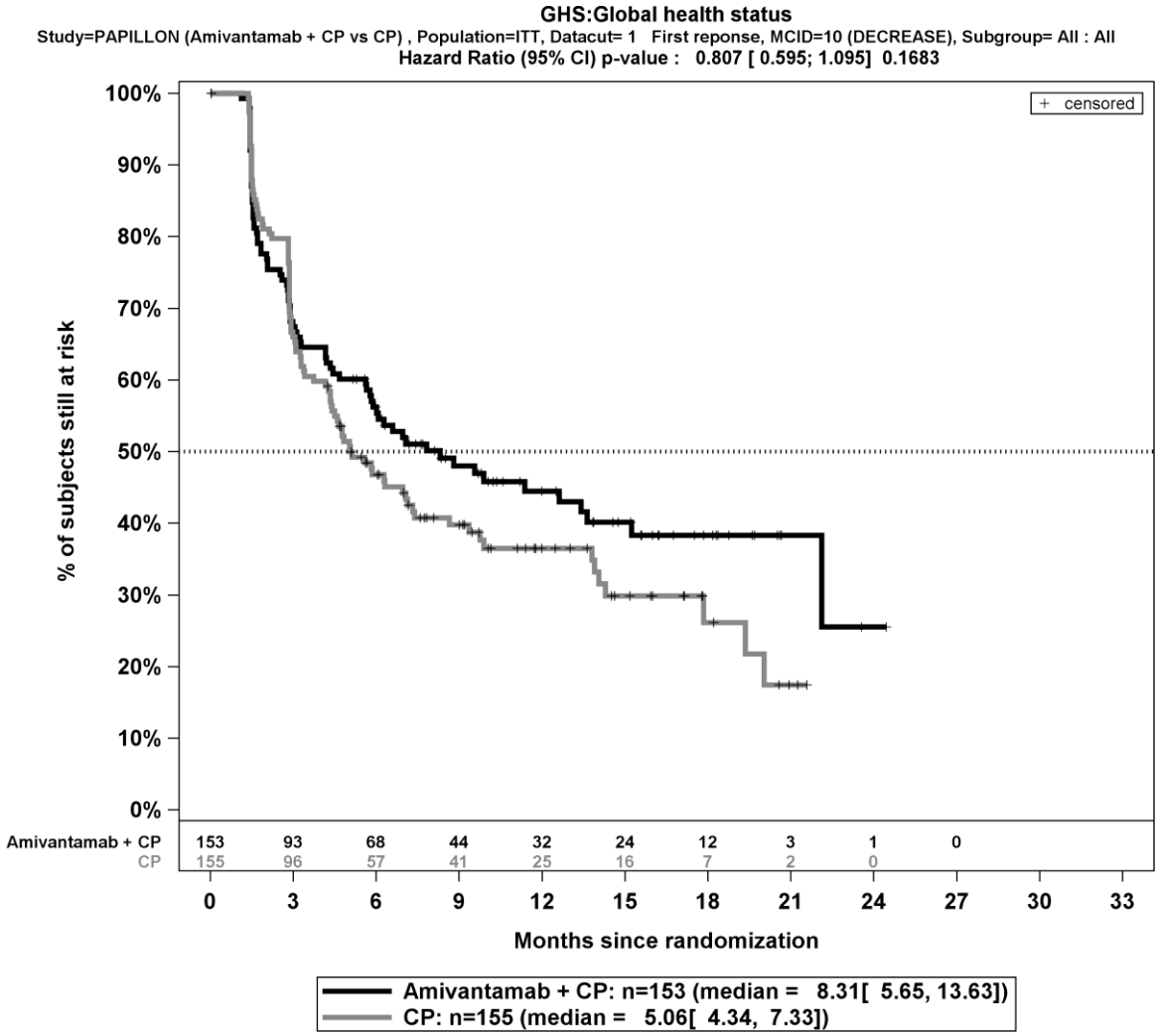
Anhang 4-H Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *PROMIS-PF-8c – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 6,9* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

EQ-5D VAS

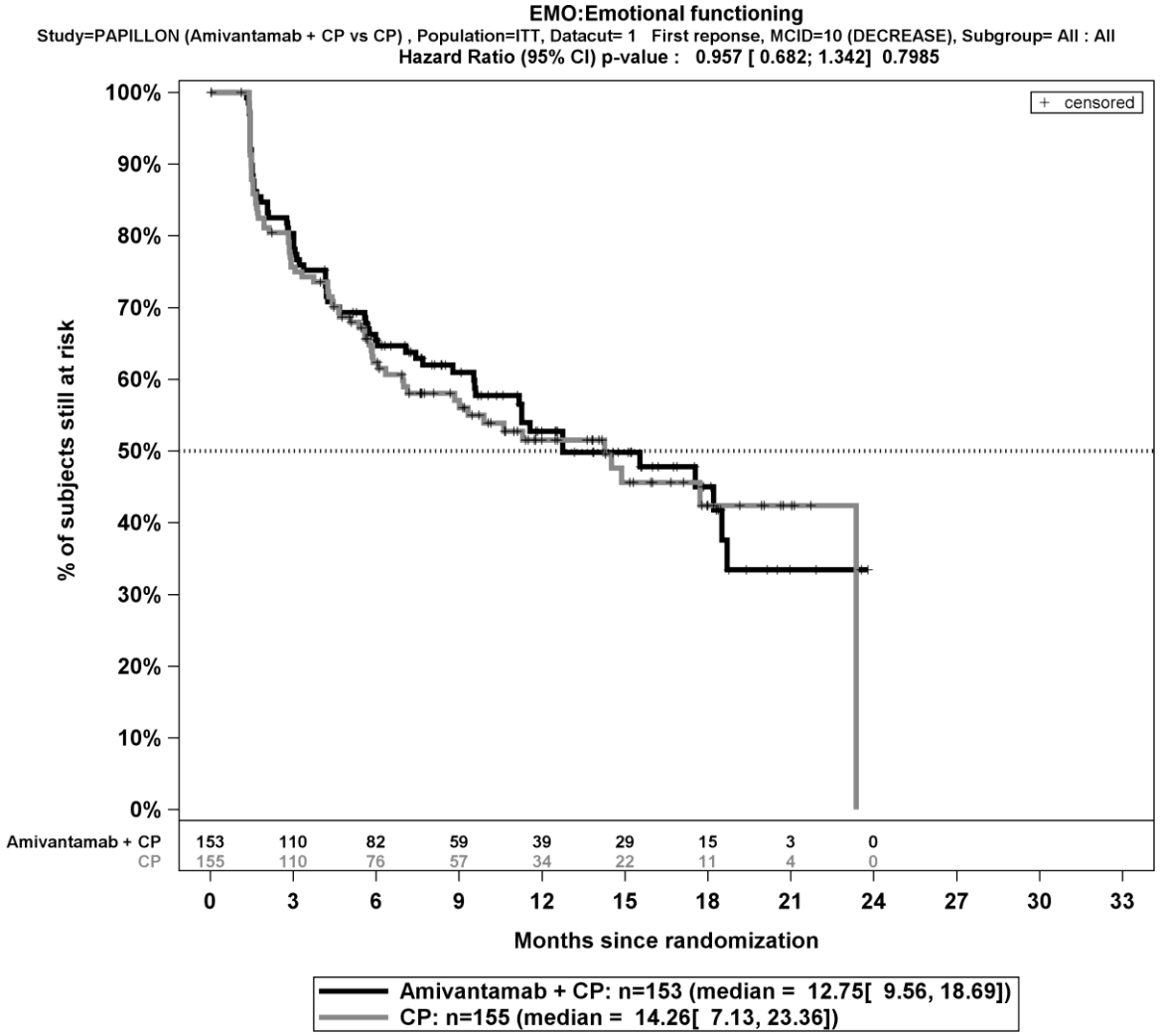


Anhang 4-H Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

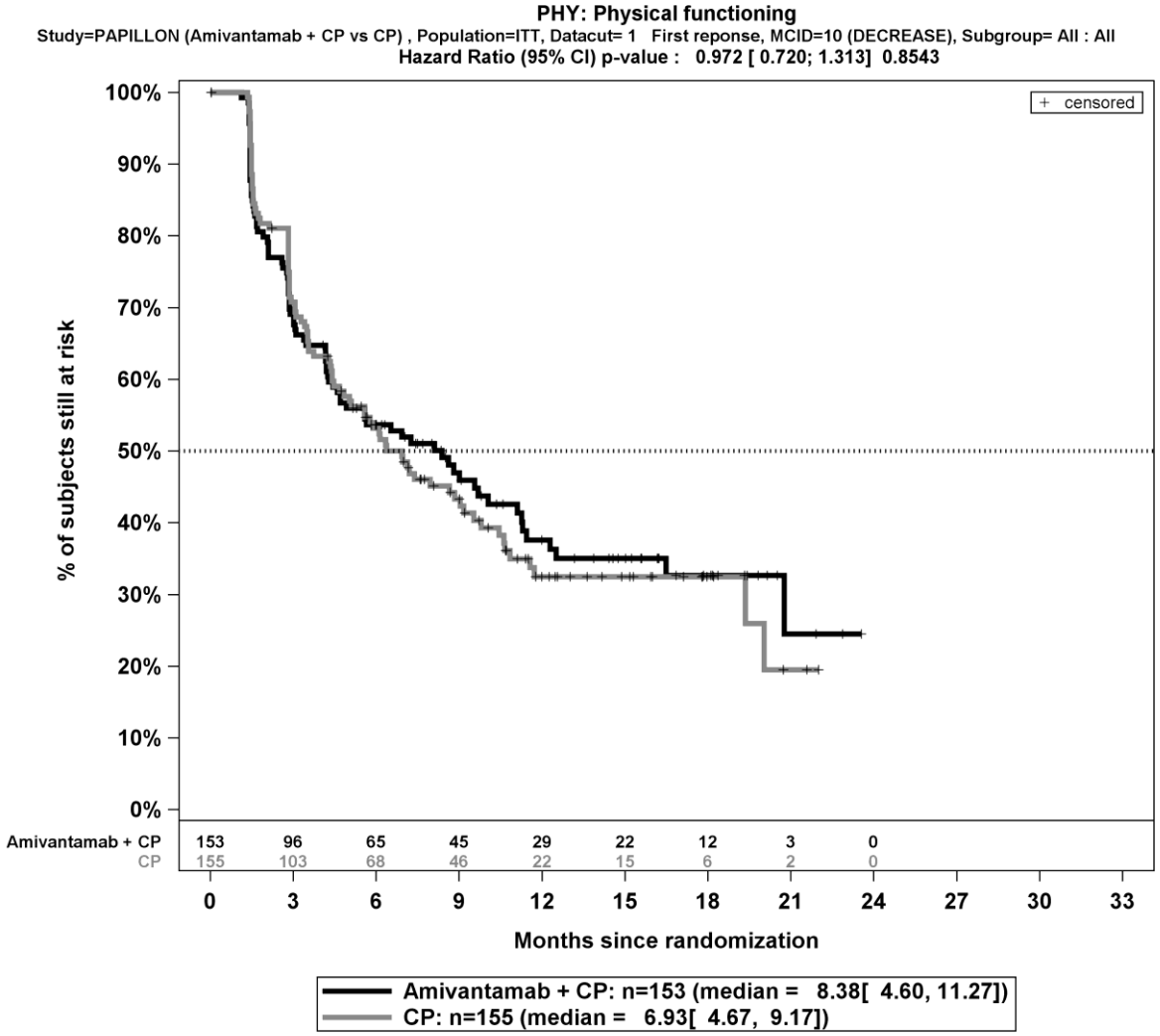
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen



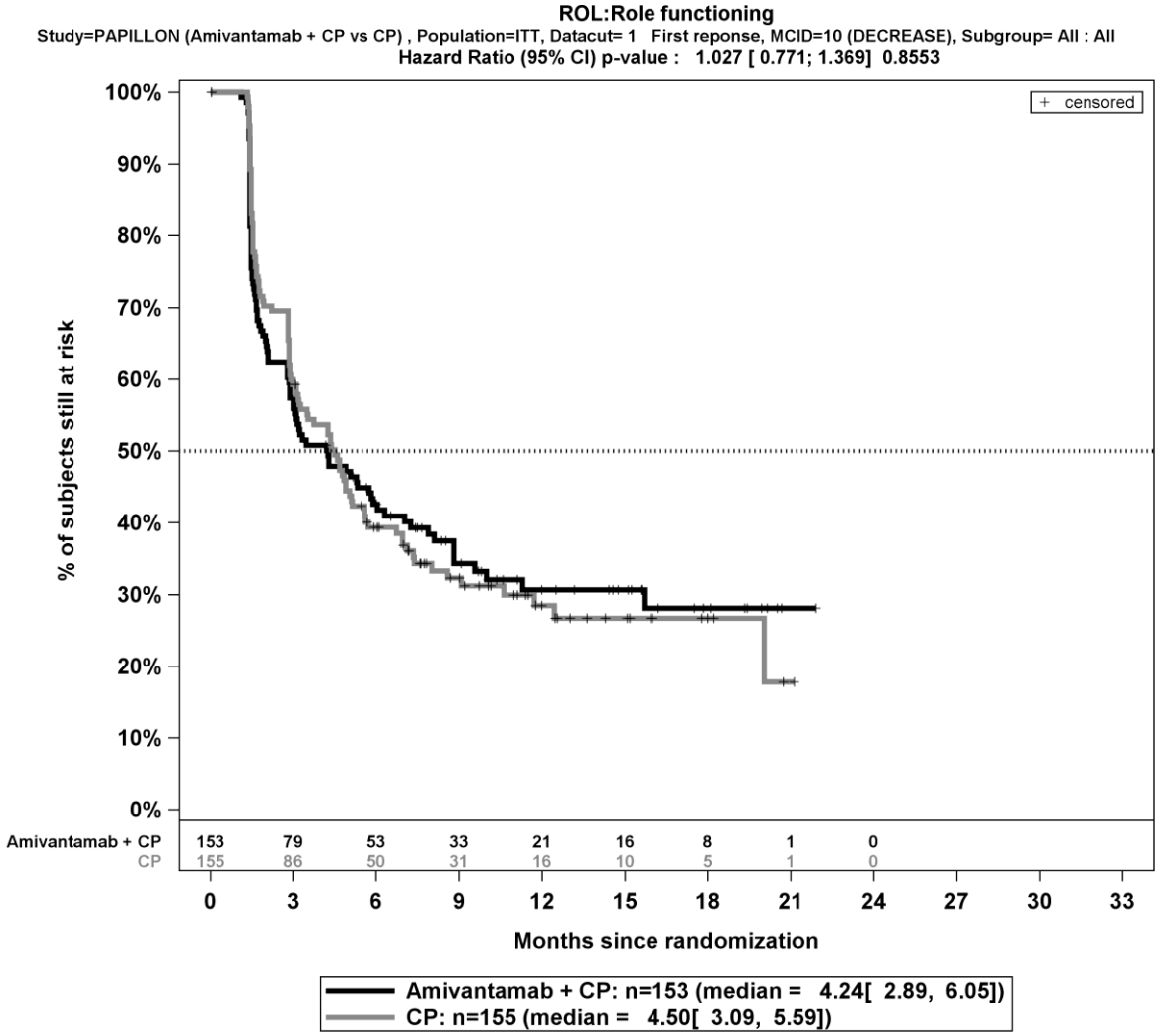
Anhang 4-H Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



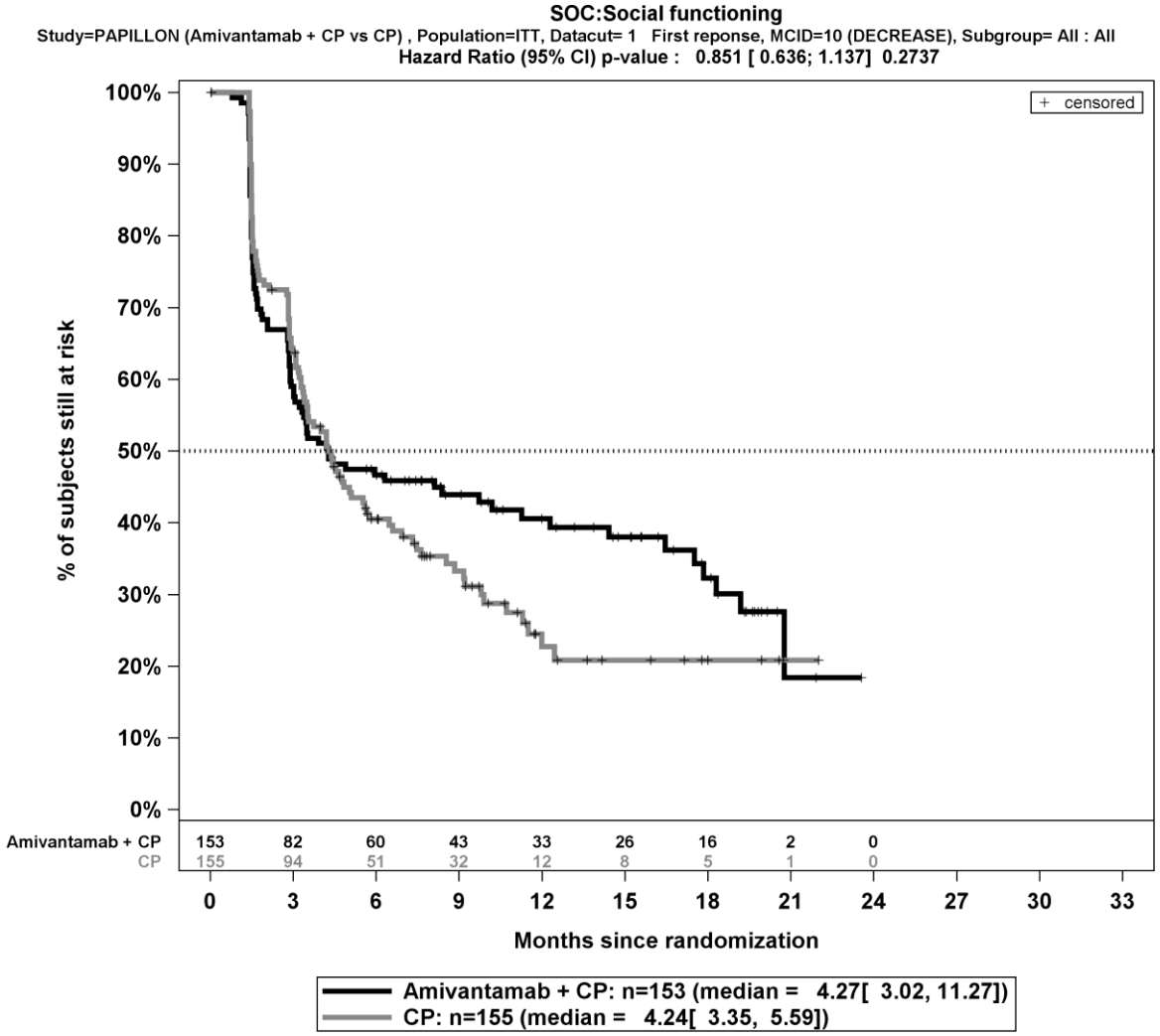
Anhang 4-H Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Anhang 4-H Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Anhang 4-H Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Anhang 4-H Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

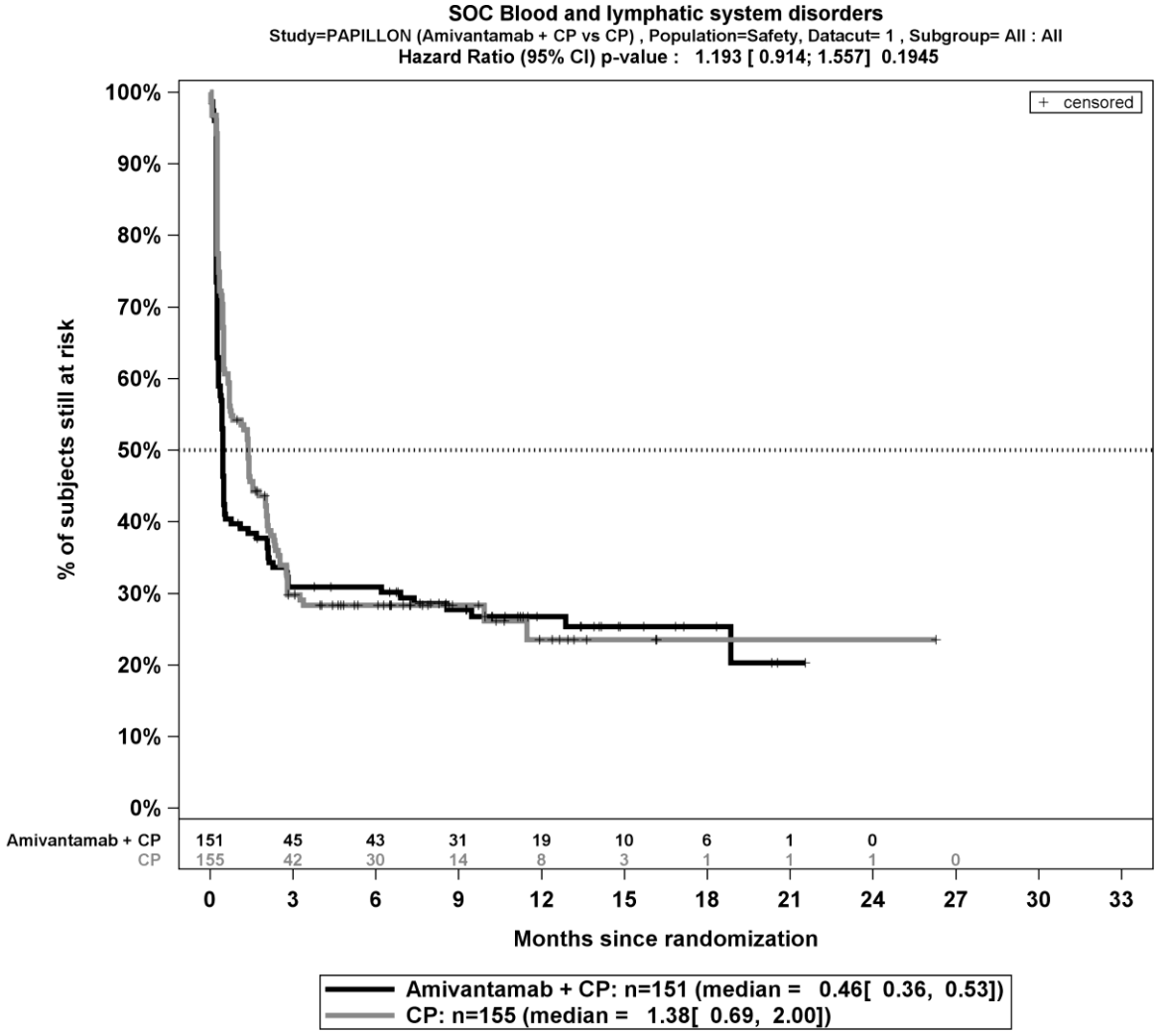
Anhang 4-I: Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT für die Safety-Population

In diesem Anhang sind die Kaplan-MeierKurven aller zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT für die Safety-Population dargestellt

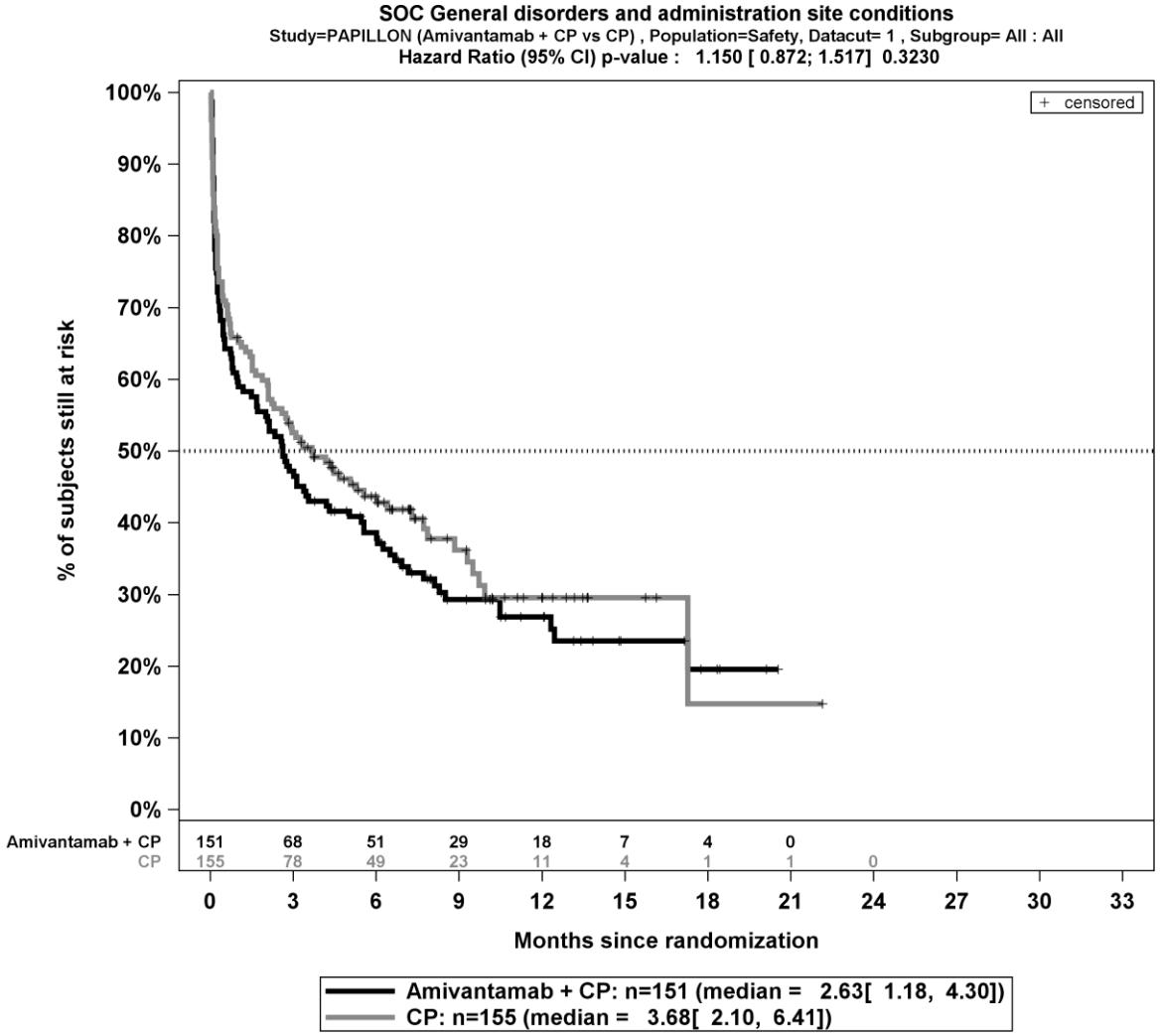
Alle in Anhang 4-I dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenz (66).

Studie PAPILLON, 1. Datenschnitt

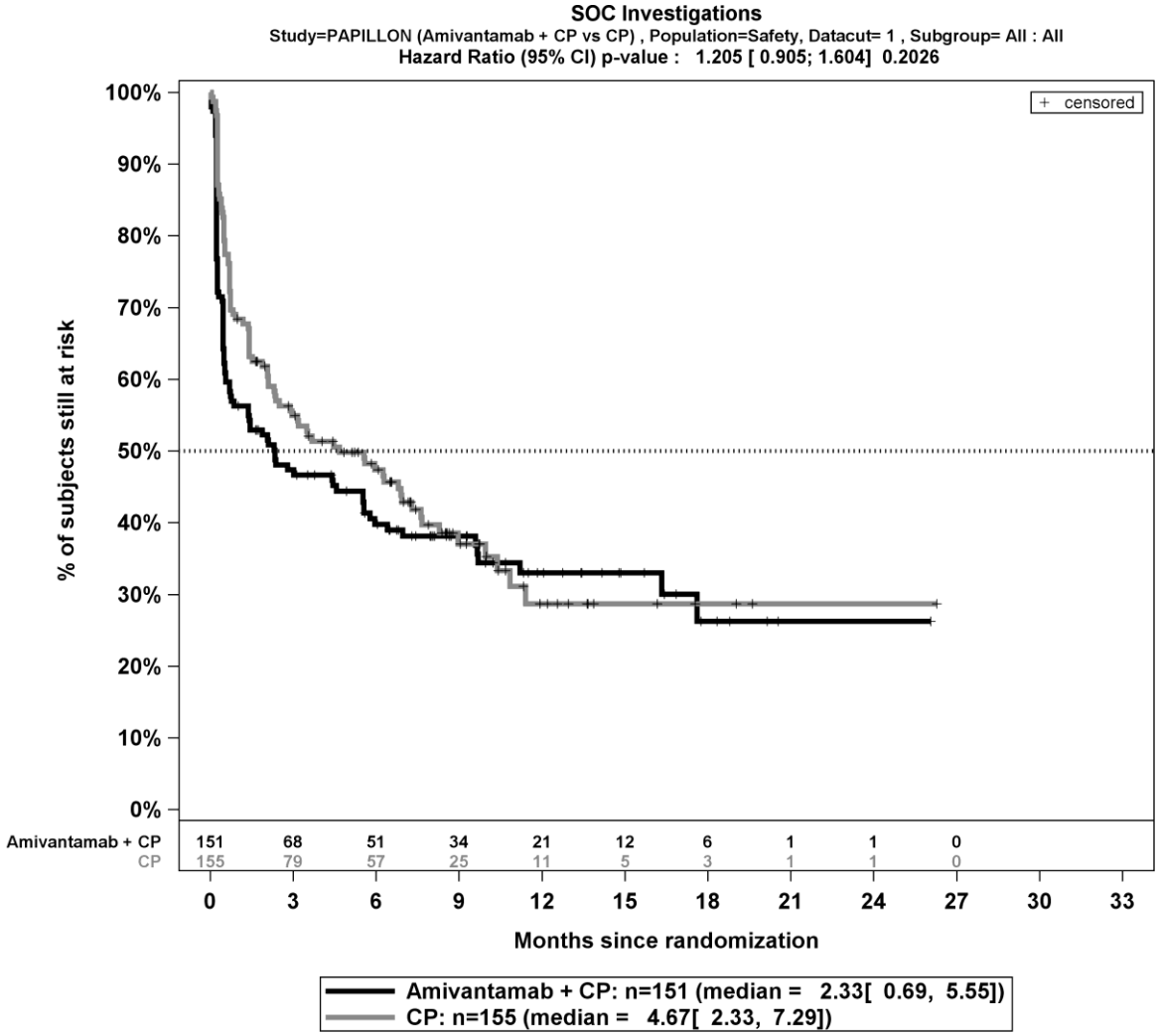
System Organ Klasse (SOC)



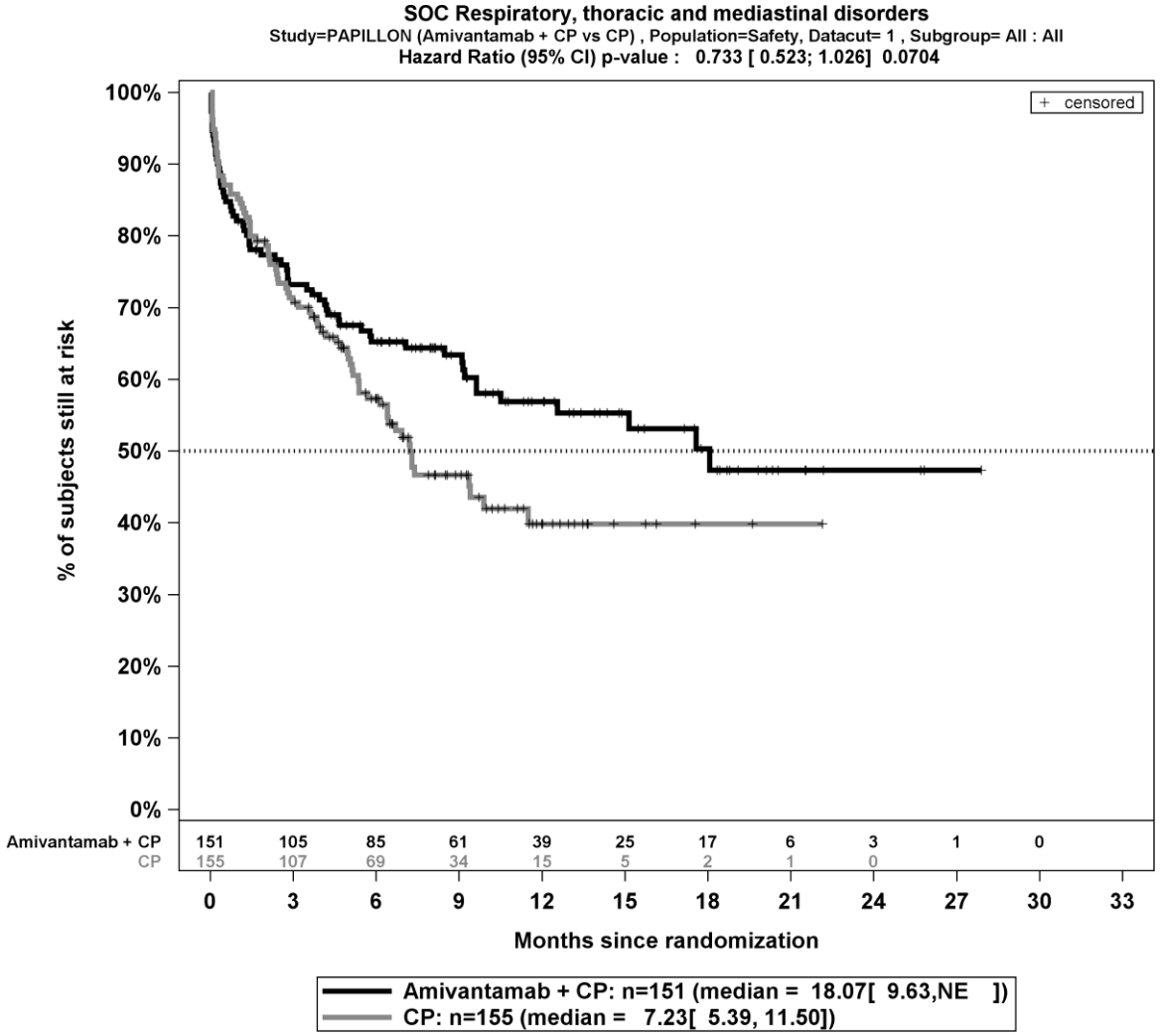
Anhang 4-I Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



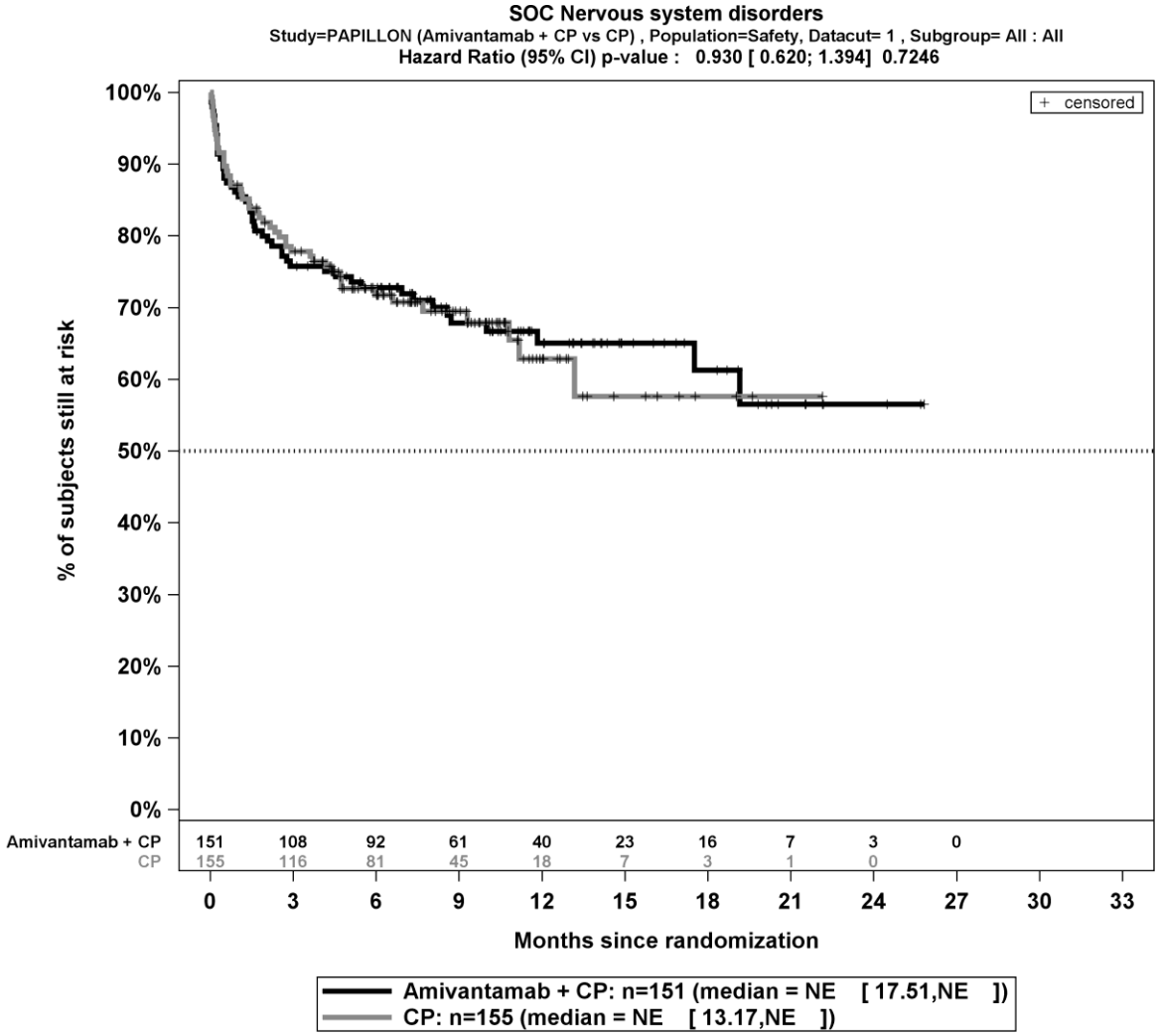
Anhang 4-I Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



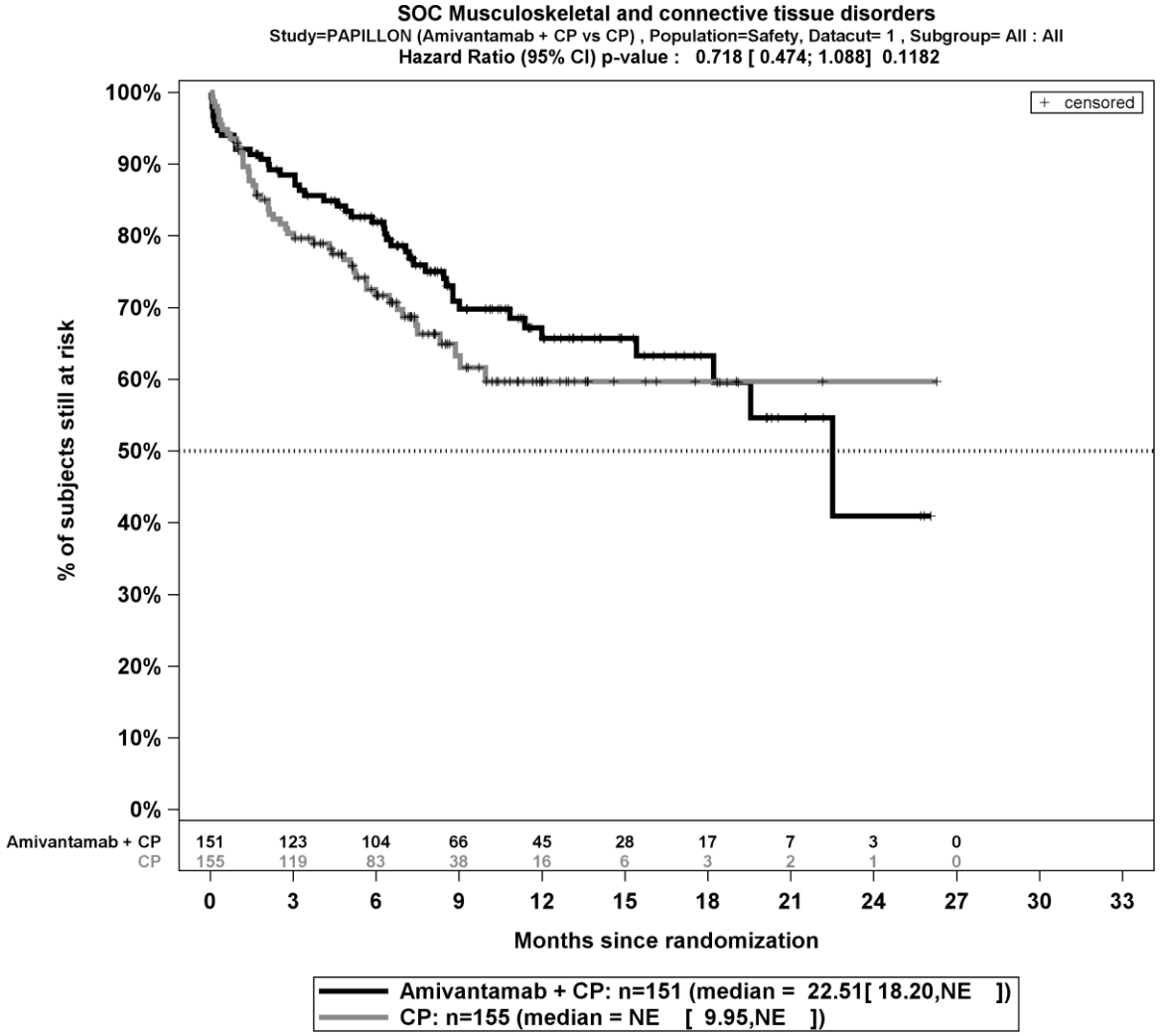
Anhang 4-I Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



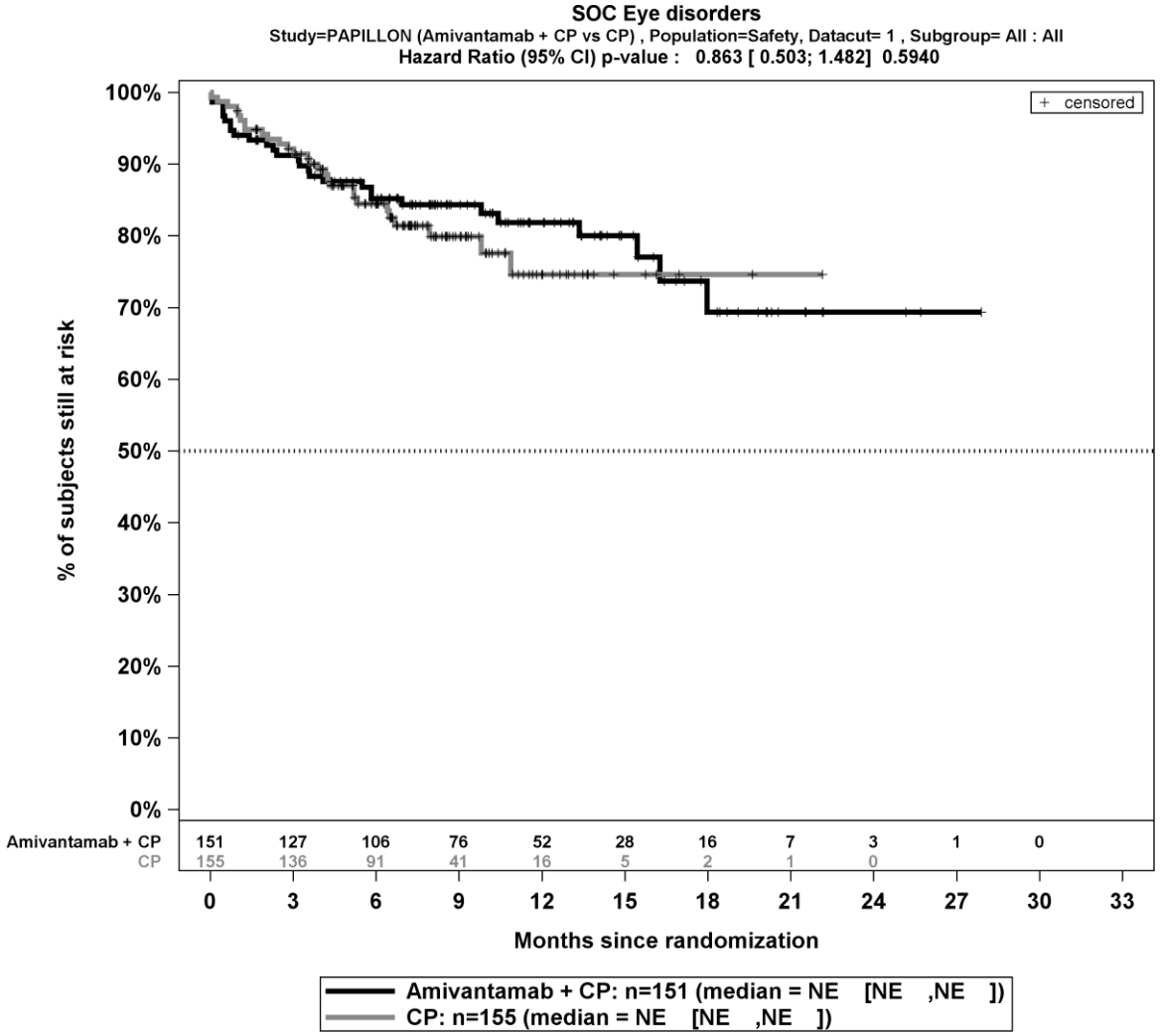
Anhang 4-I Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



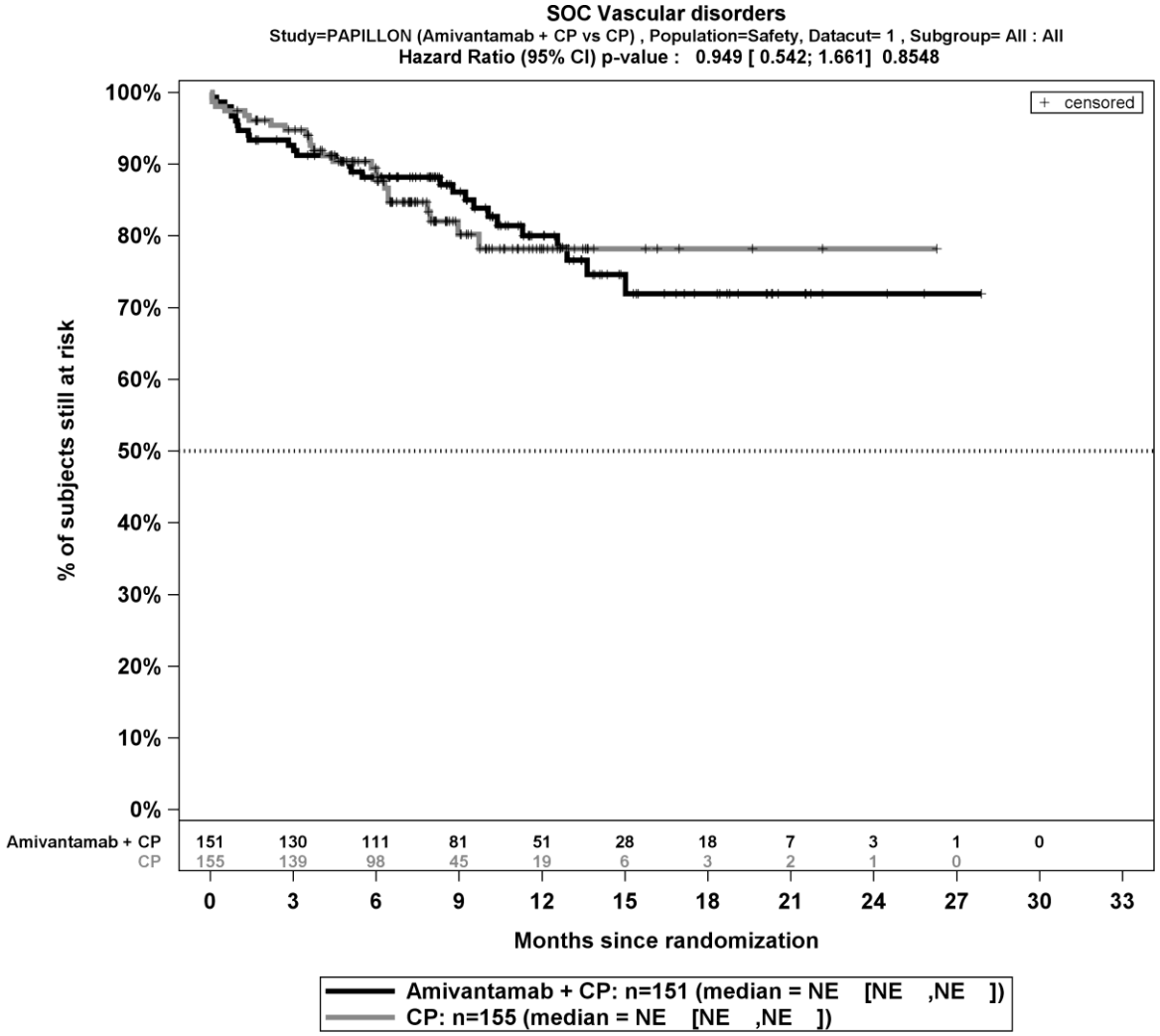
Anhang 4-I Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



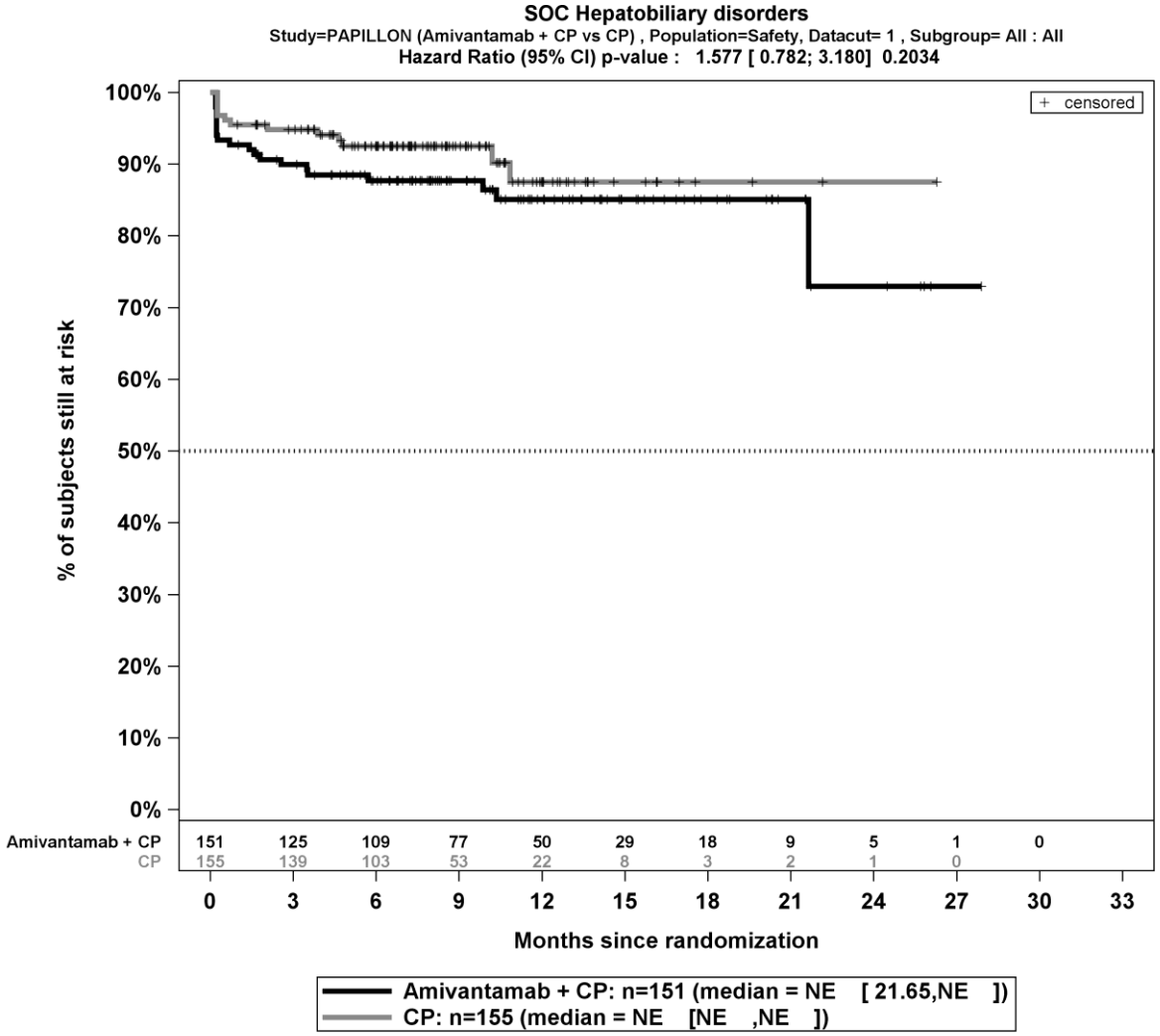
Anhang 4-I Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



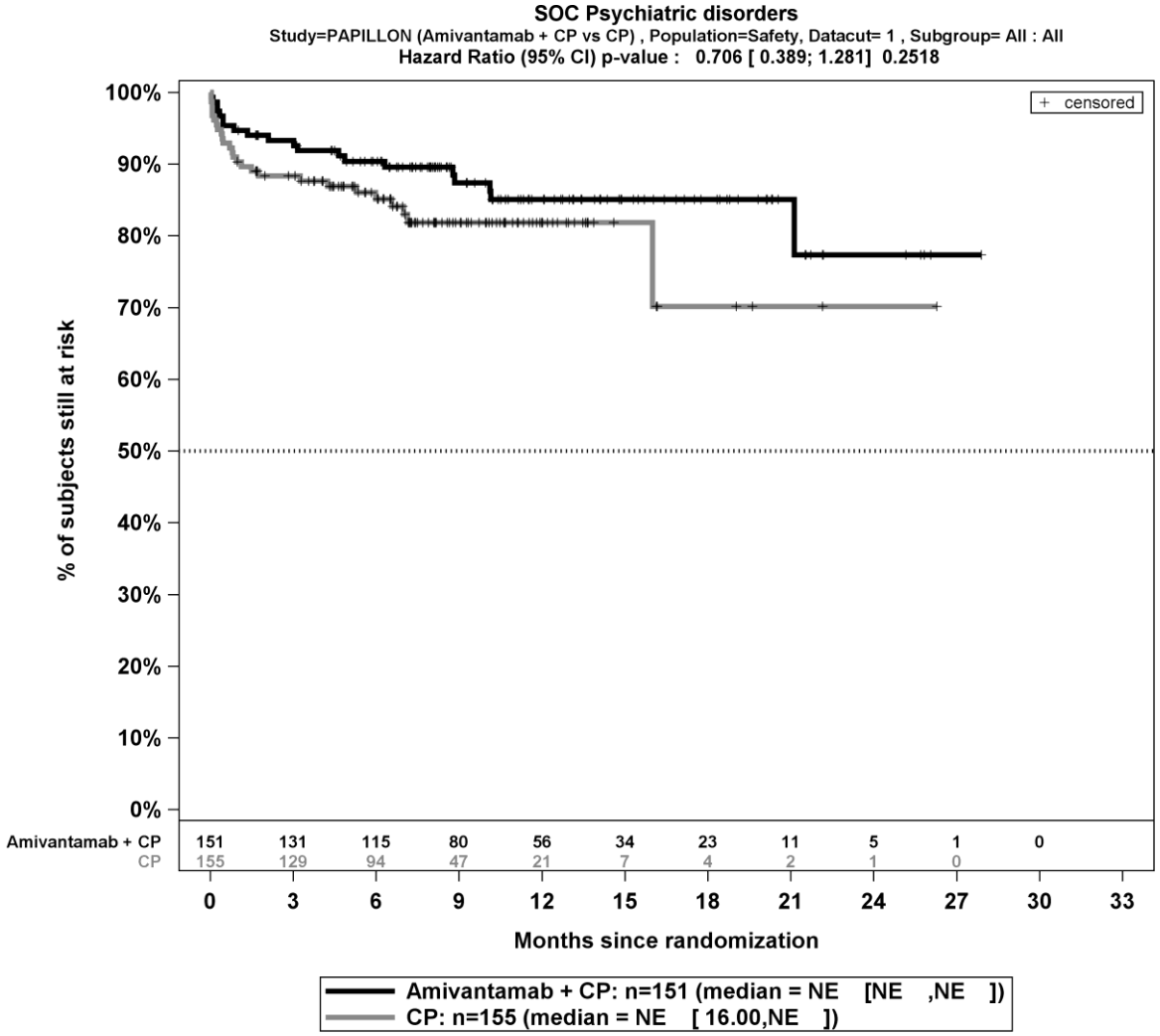
Anhang 4-I Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Augenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



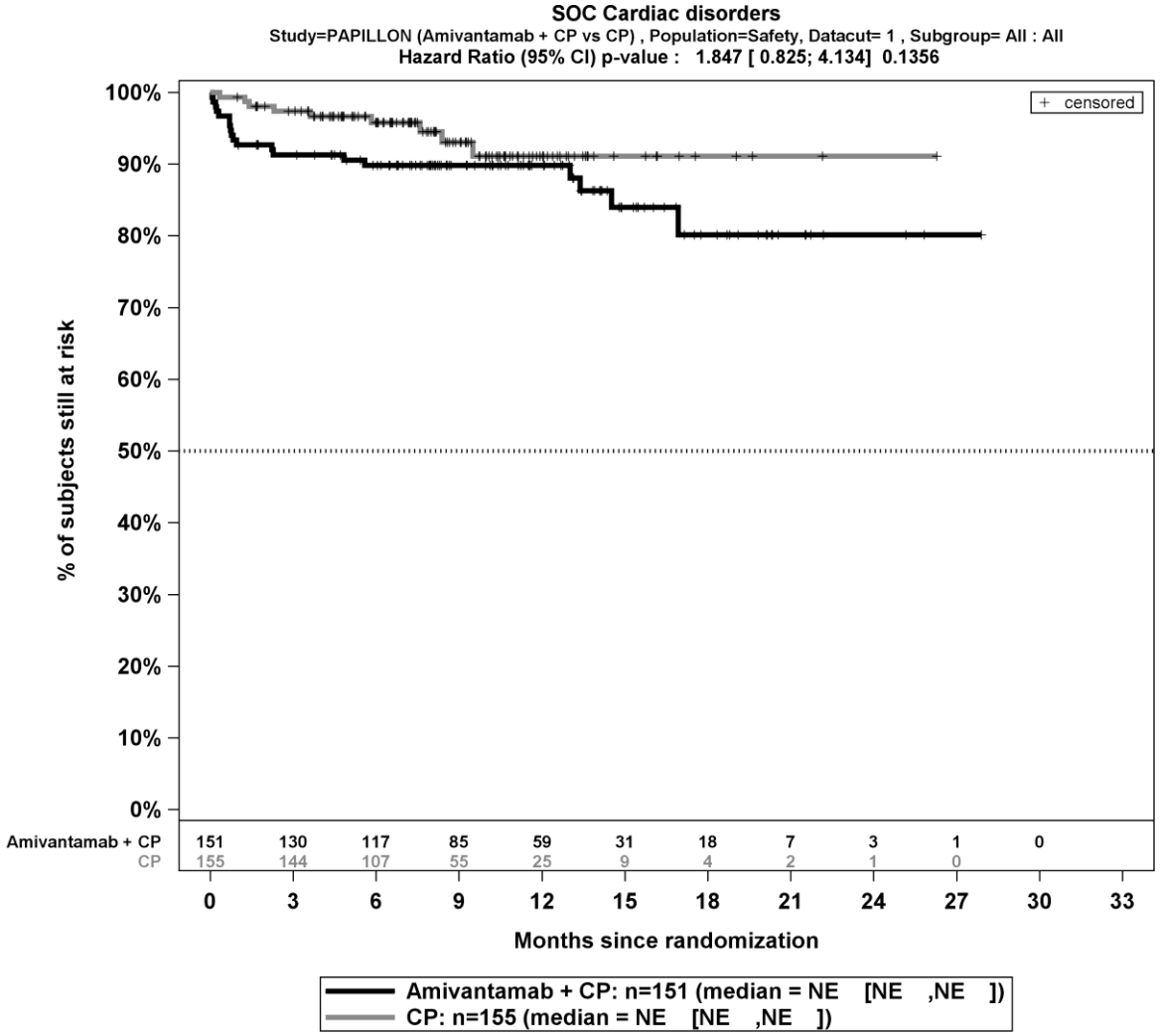
Anhang 4-I Abbildung 4-135: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Gefäßerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



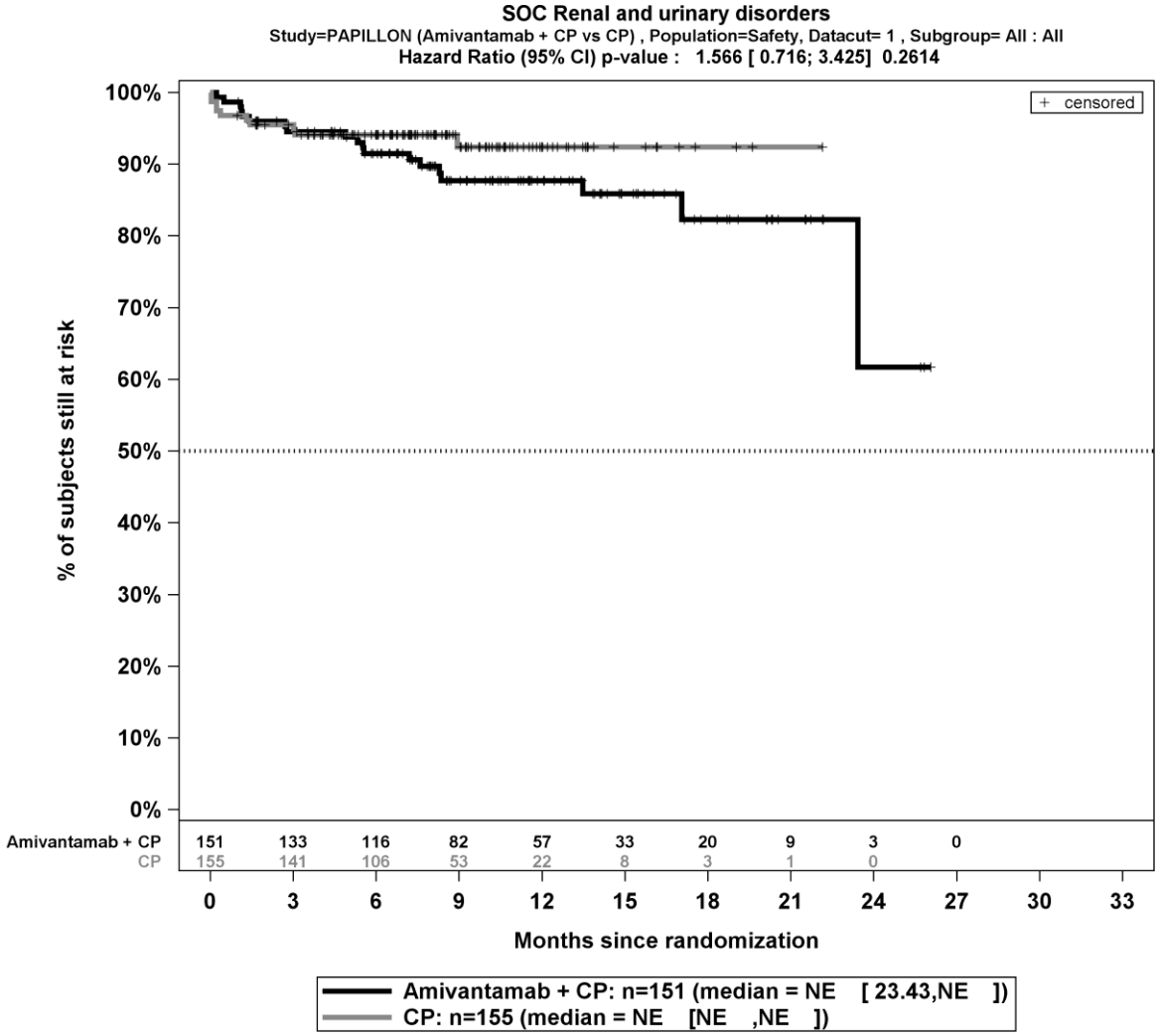
Anhang 4-I Abbildung 4-136: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



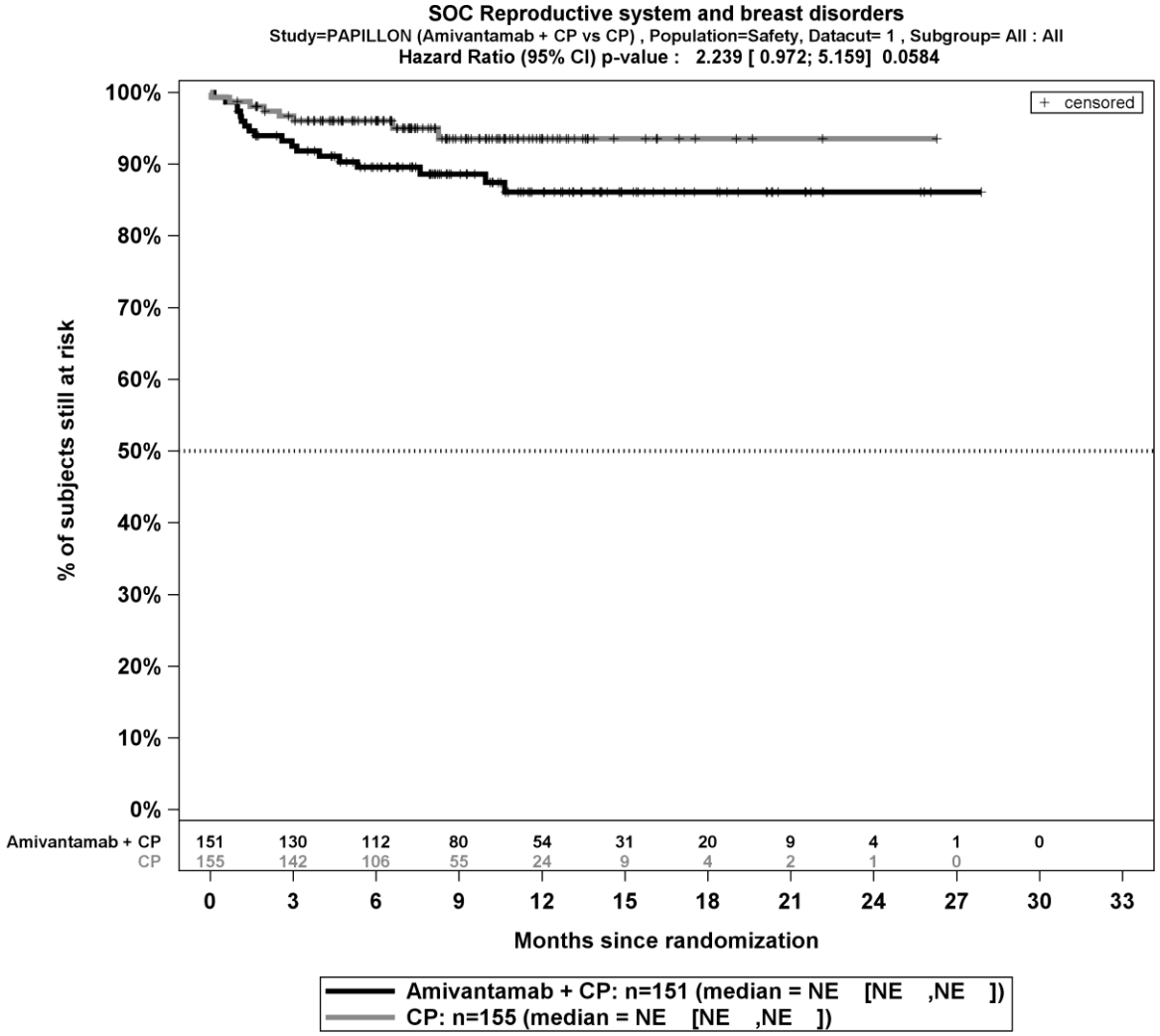
Anhang 4-I Abbildung 4-137: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



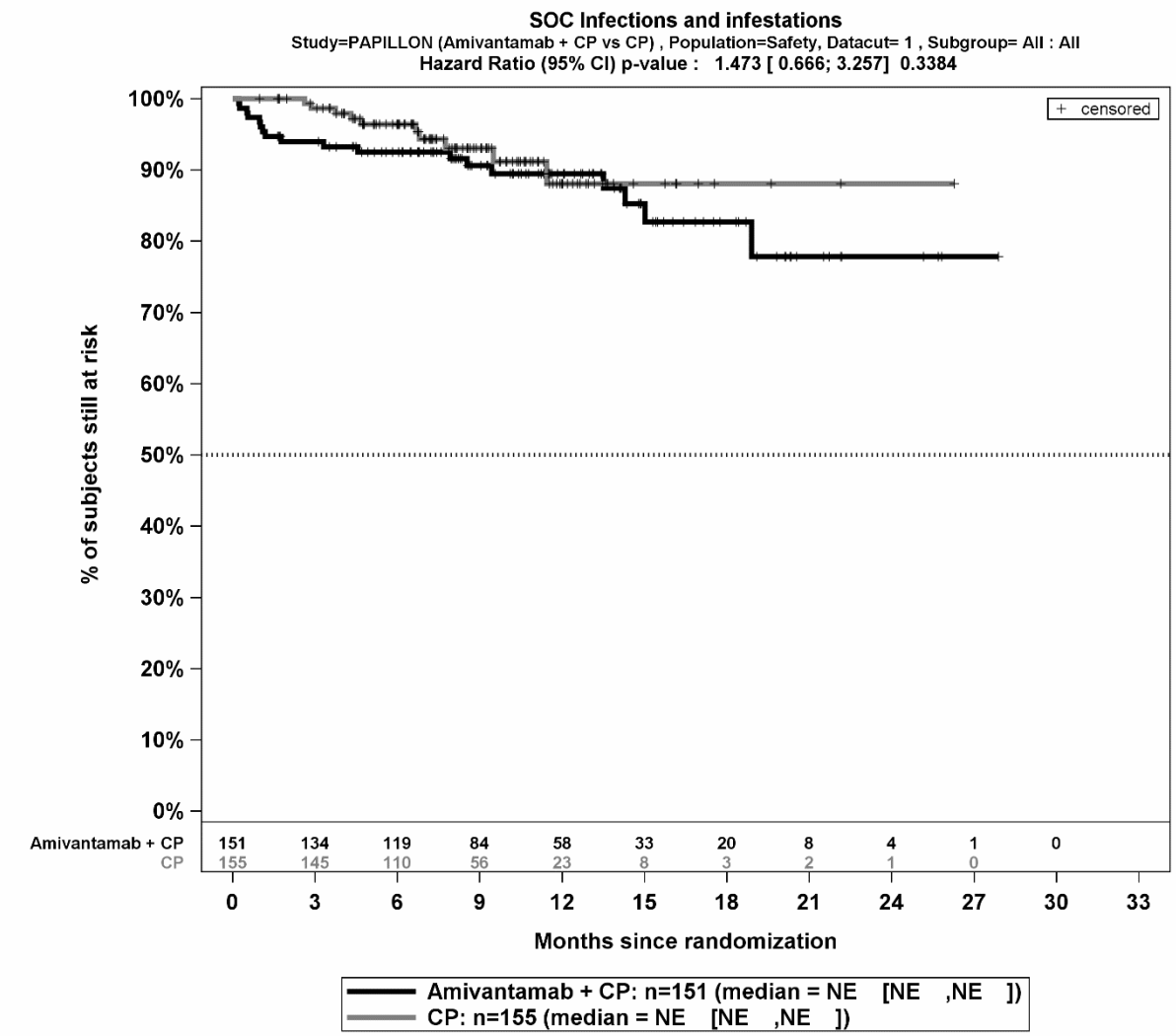
Anhang 4-I Abbildung 4-138: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Herzerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



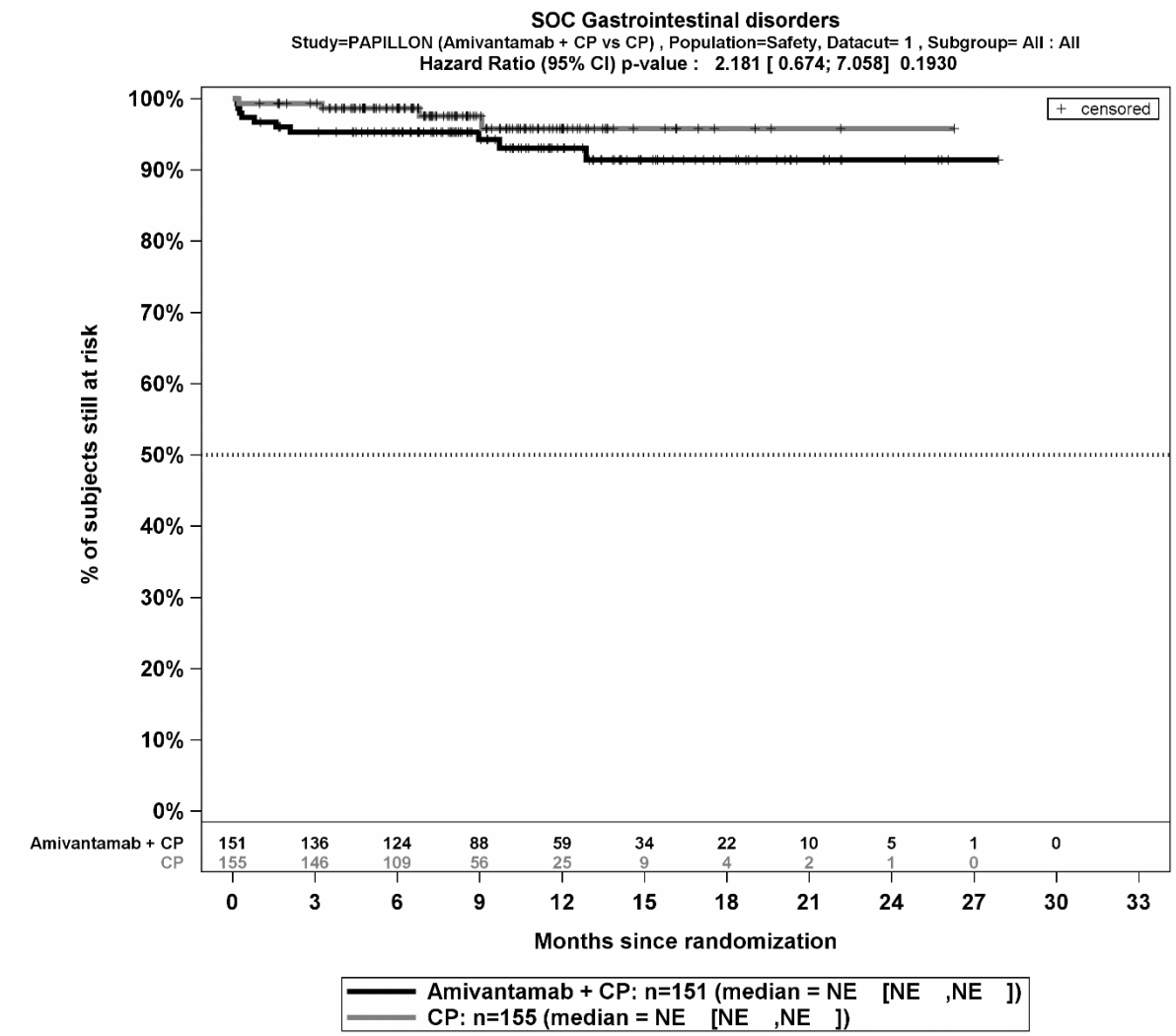
Anhang 4-I Abbildung 4-139: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen der Niere und Harnwege* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



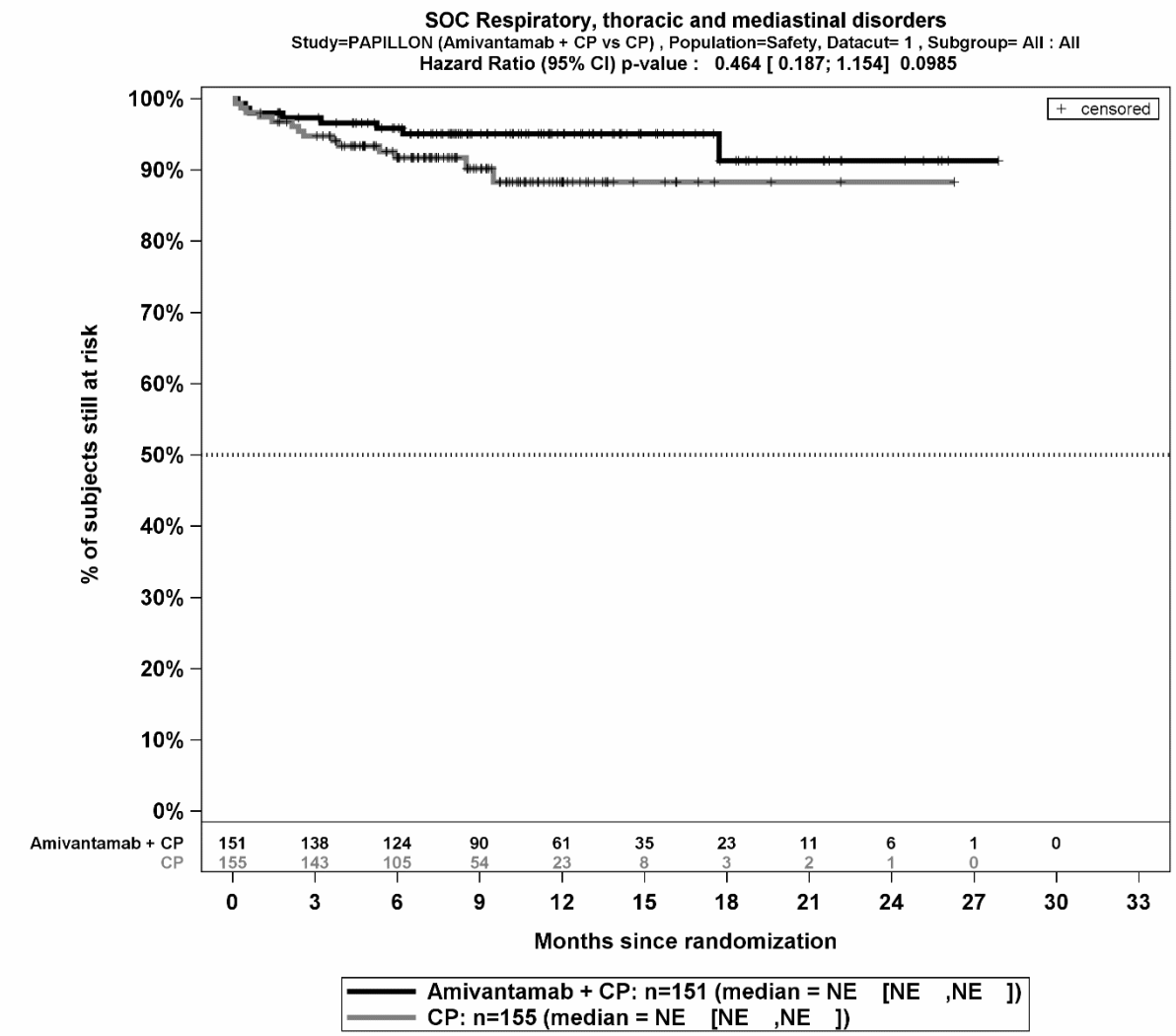
Anhang 4-I Abbildung 4-140: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



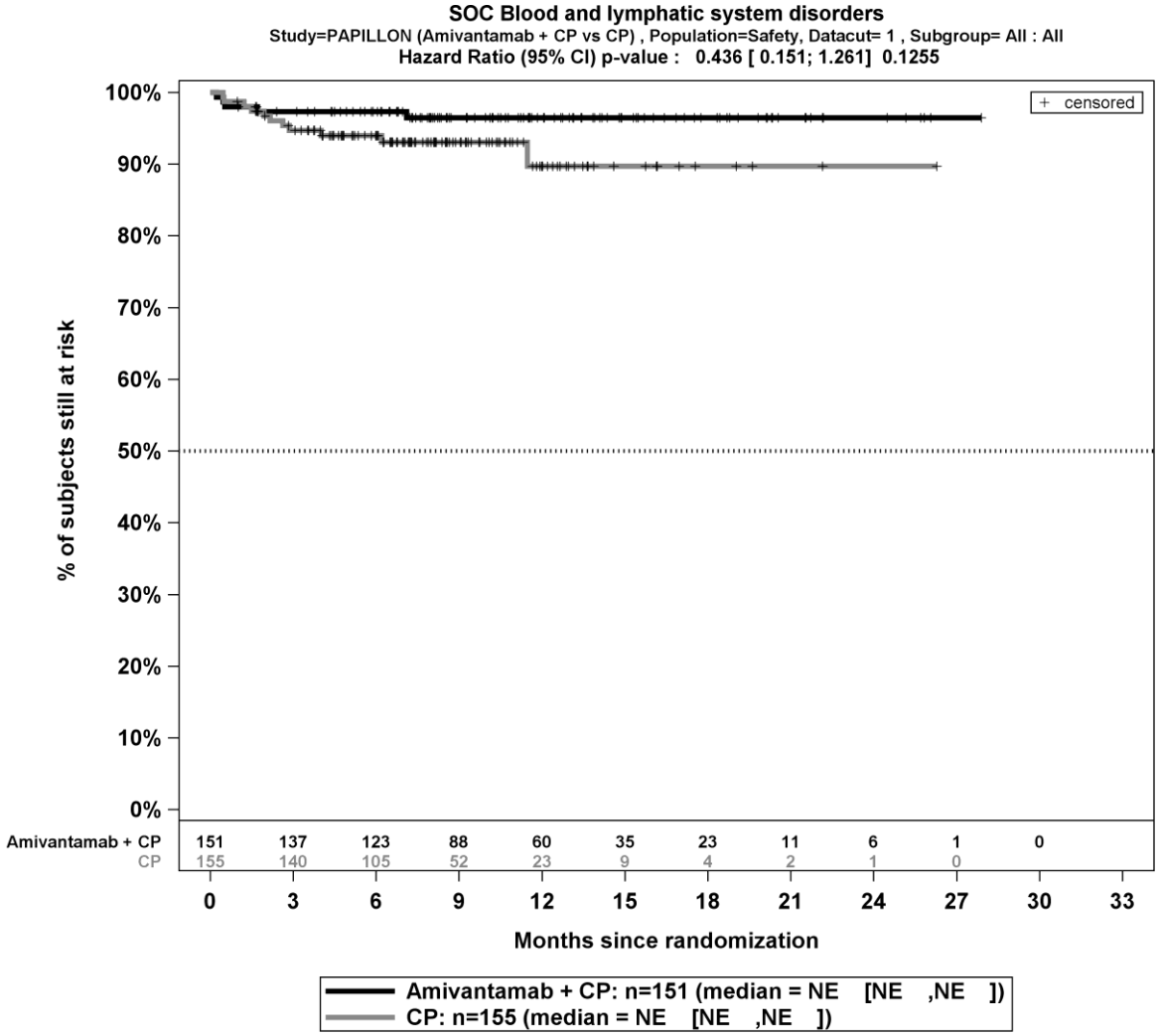
Anhang 4-I Abbildung 4-141: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



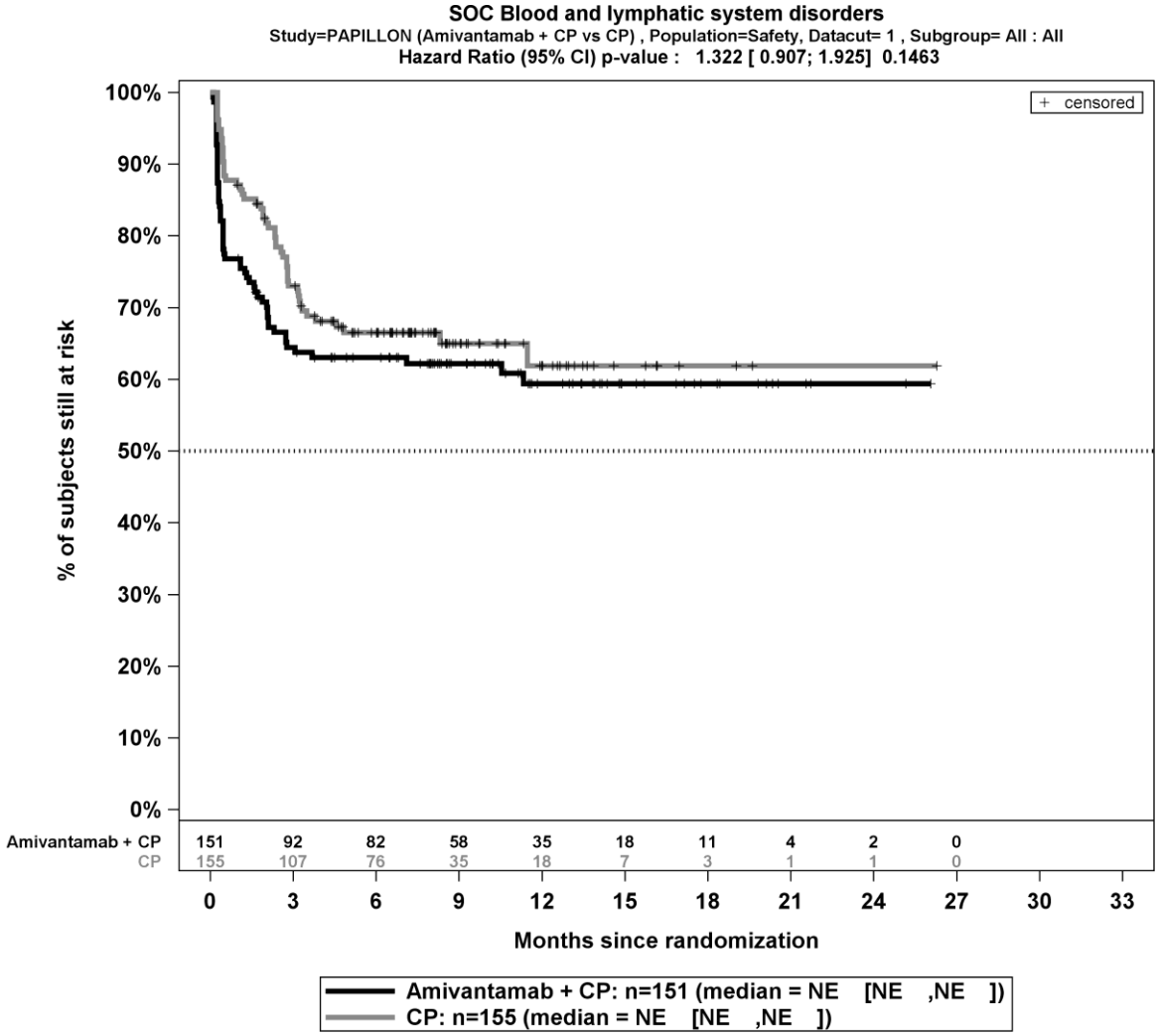
Anhang 4-I Abbildung 4-142: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



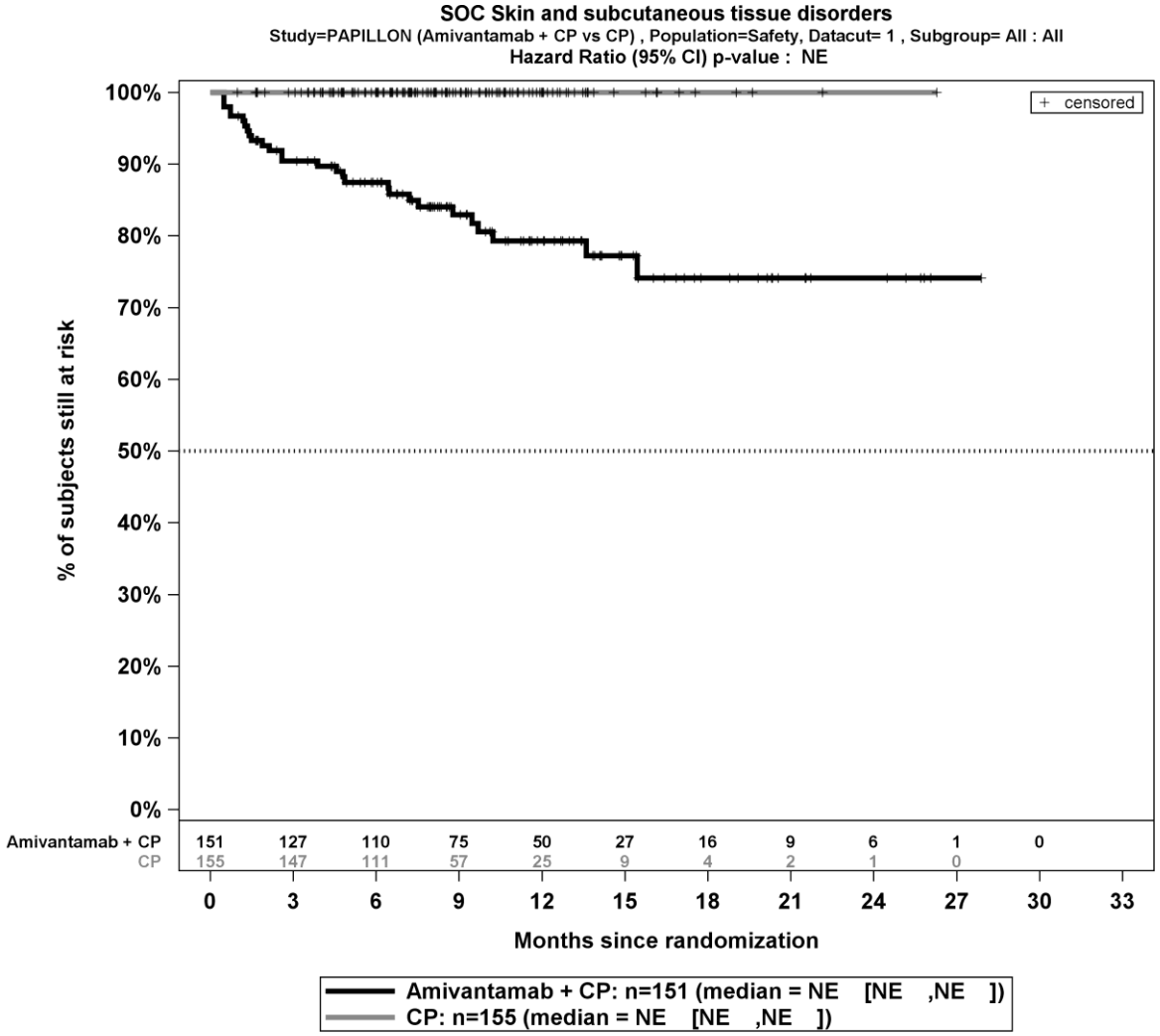
Anhang 4-I Abbildung 4-143: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



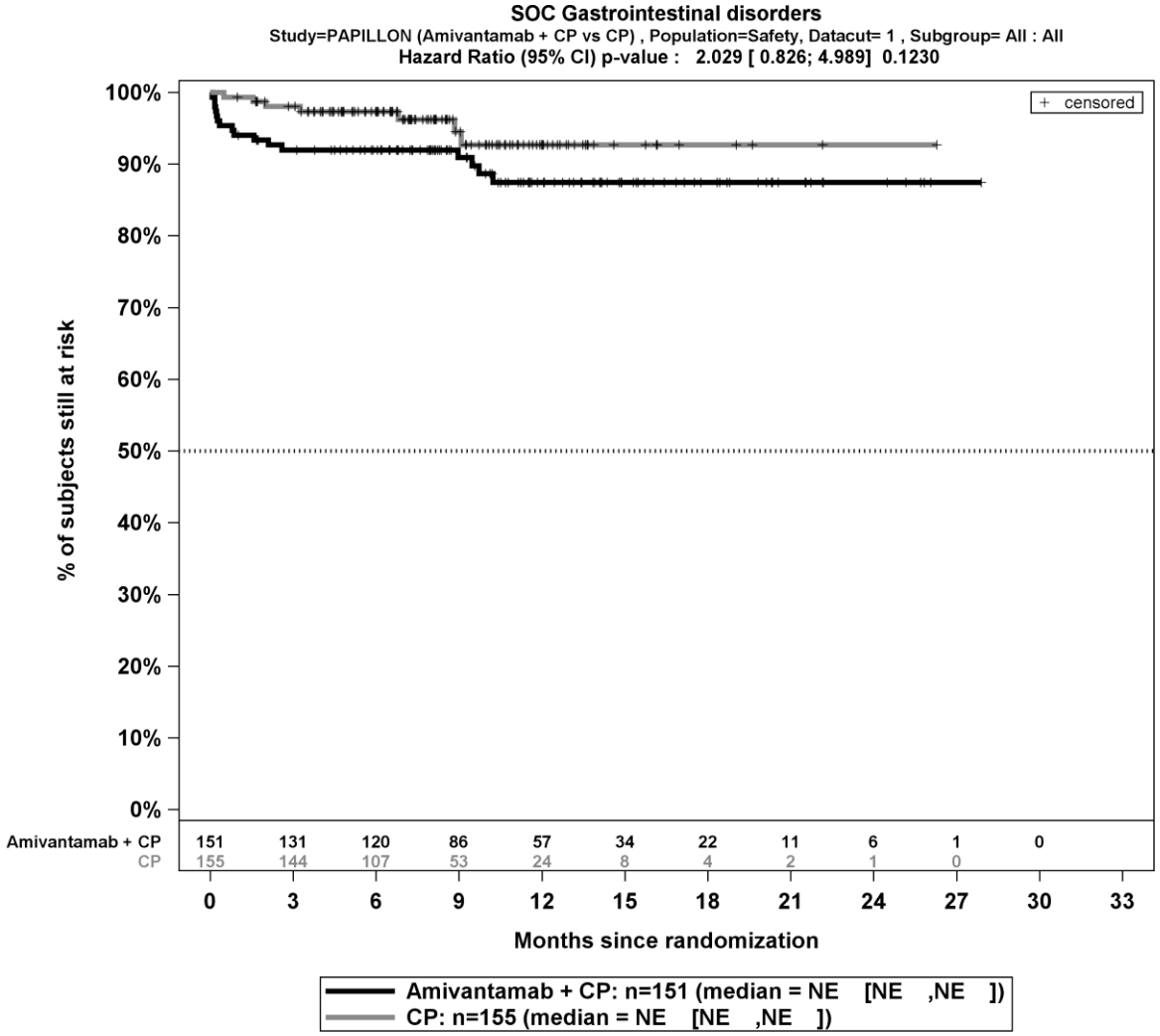
Anhang 4-I Abbildung 4-144: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



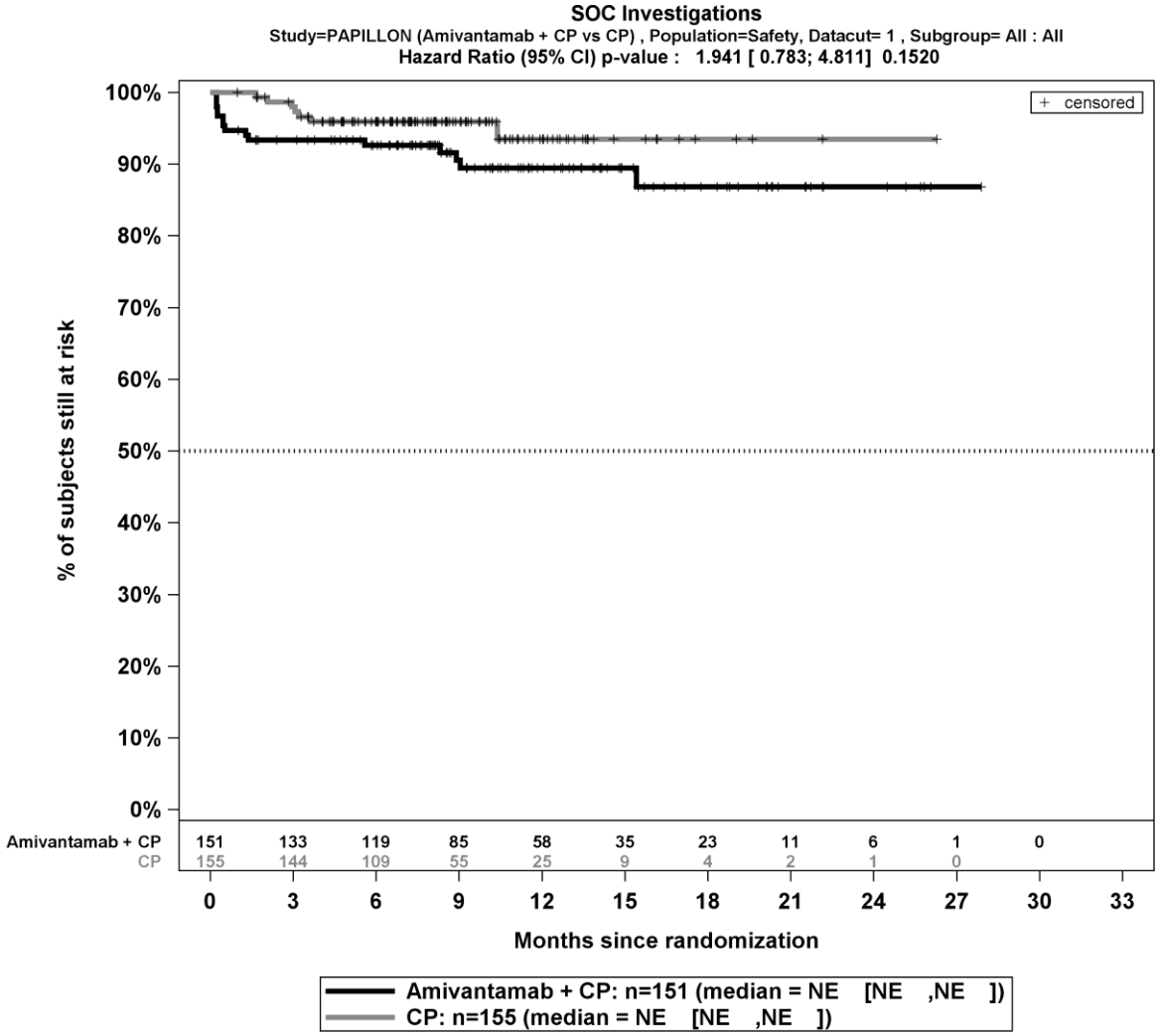
Anhang 4-I Abbildung 4-145: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



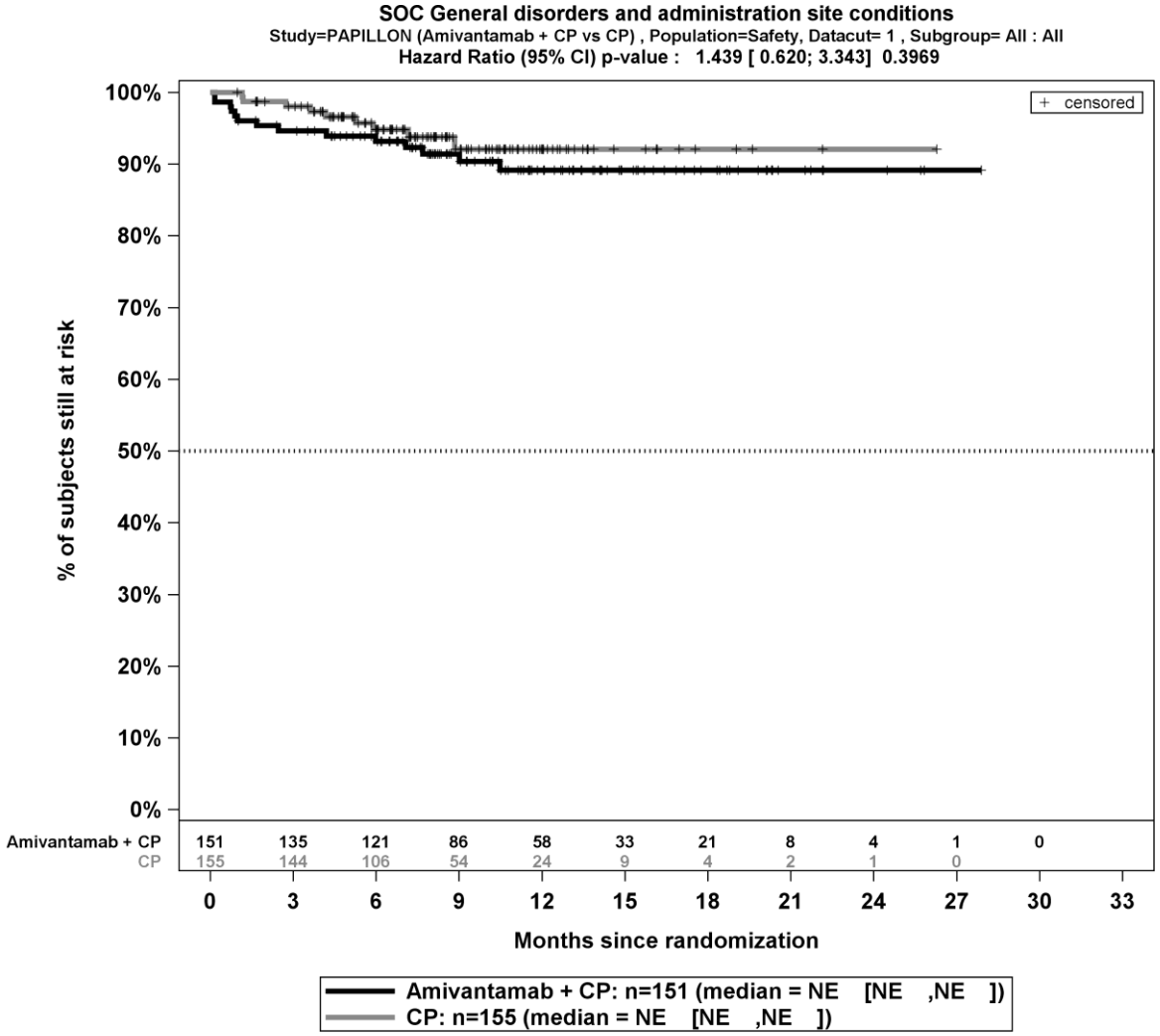
Anhang 4-I Abbildung 4-146: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



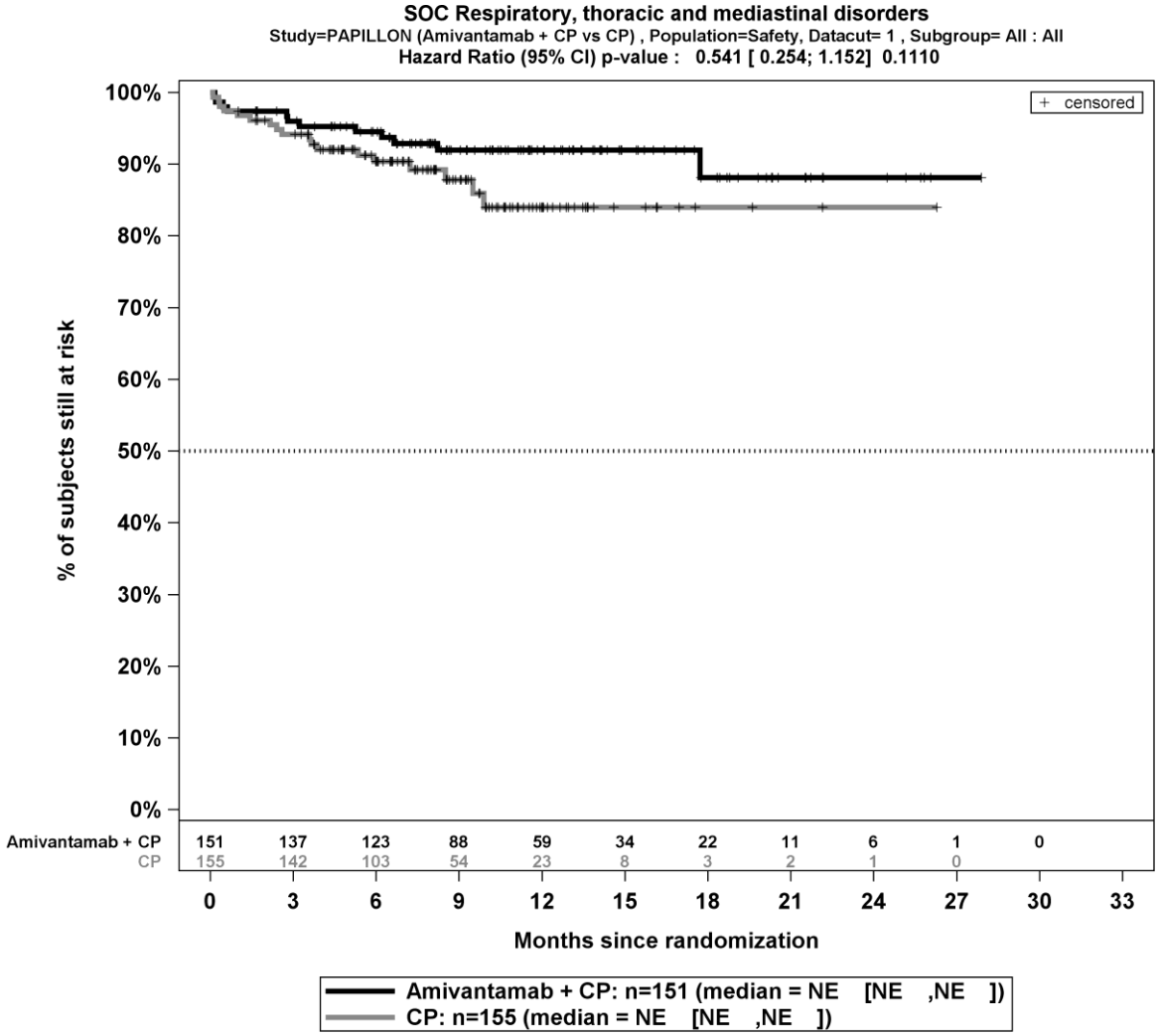
Anhang 4-I Abbildung 4-147: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Anhang 4-I Abbildung 4-148: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

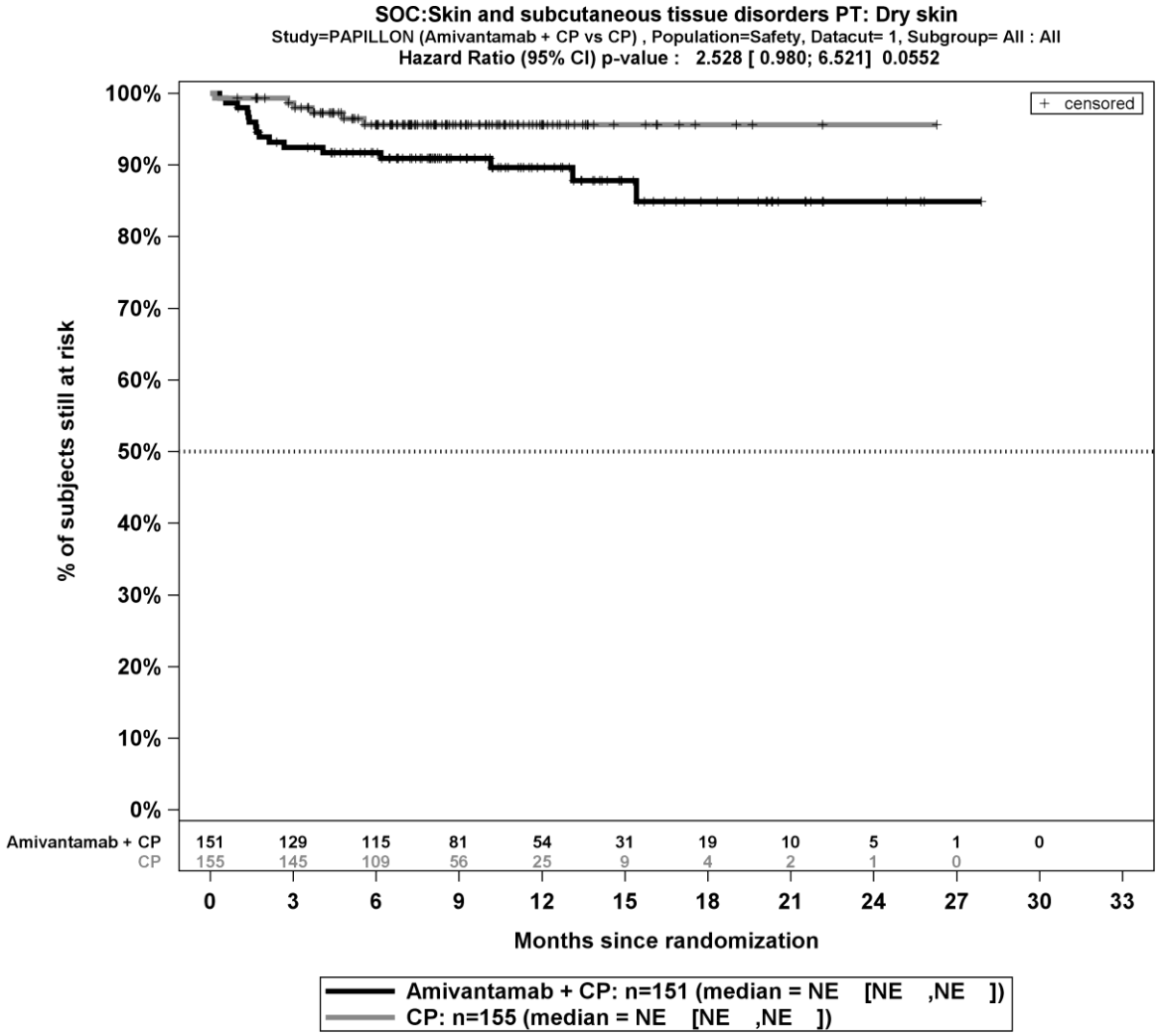


Anhang 4-I Abbildung 4-149: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

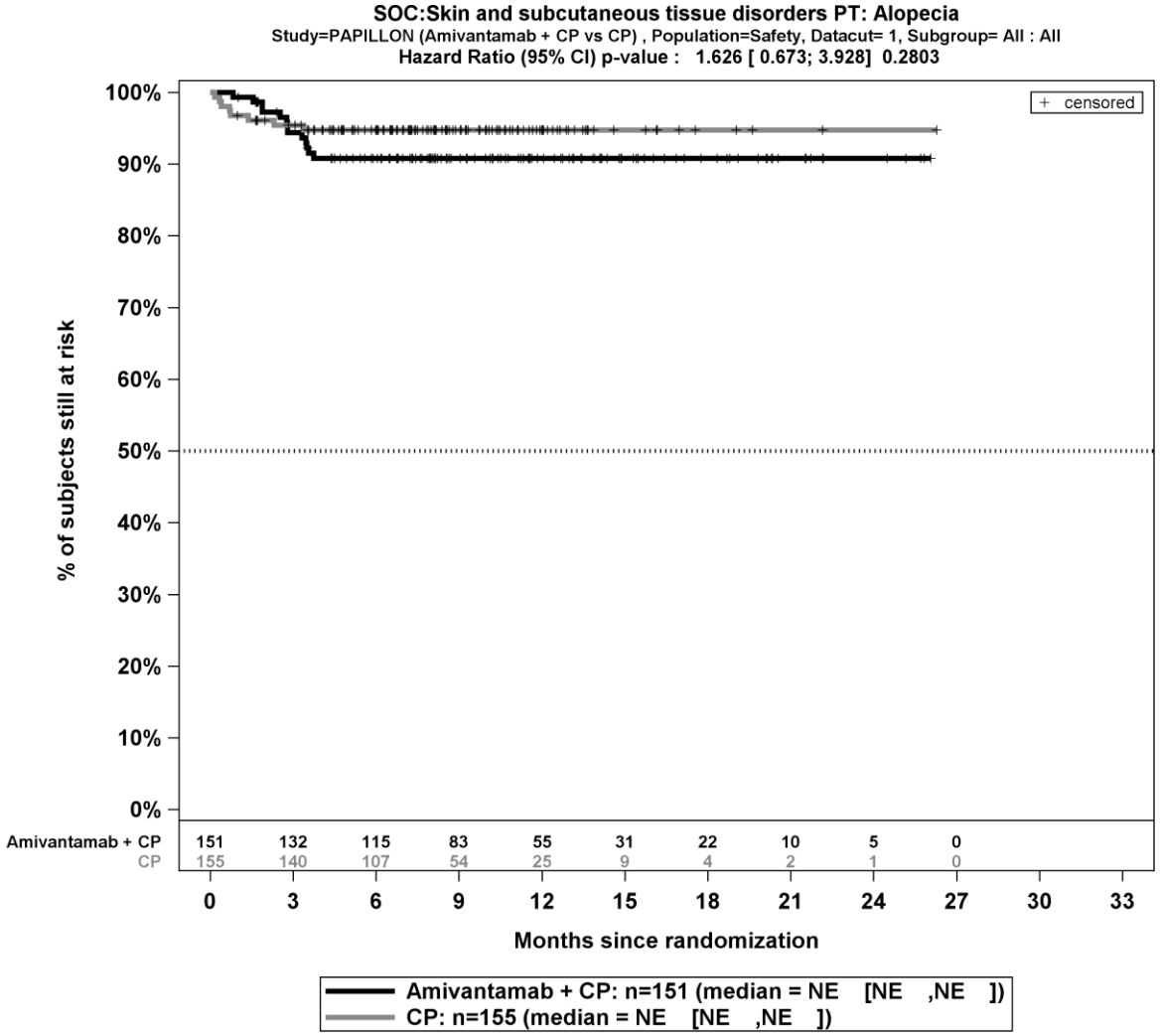


Anhang 4-I Abbildung 4-150: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

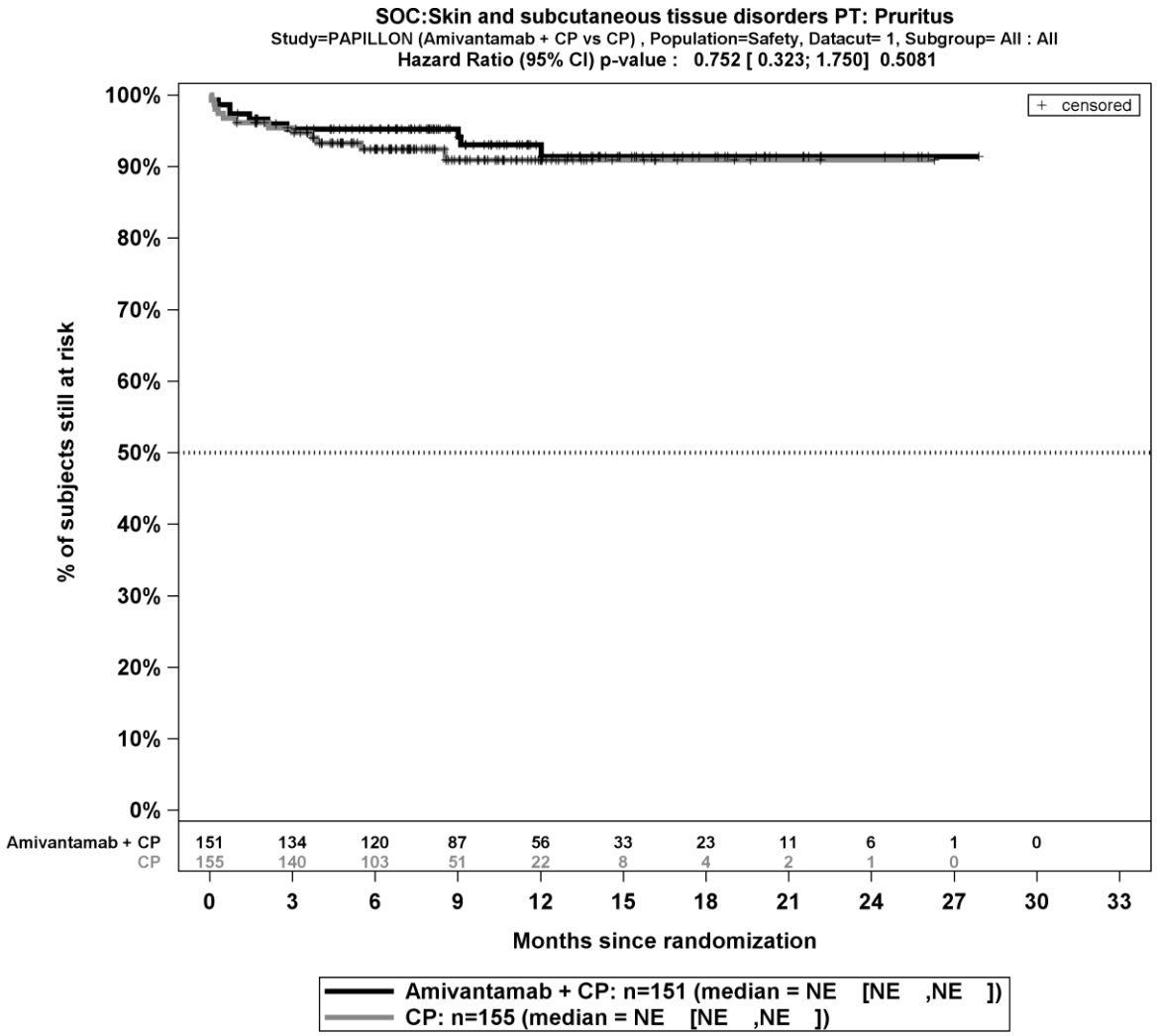
Preferred Term (PT)



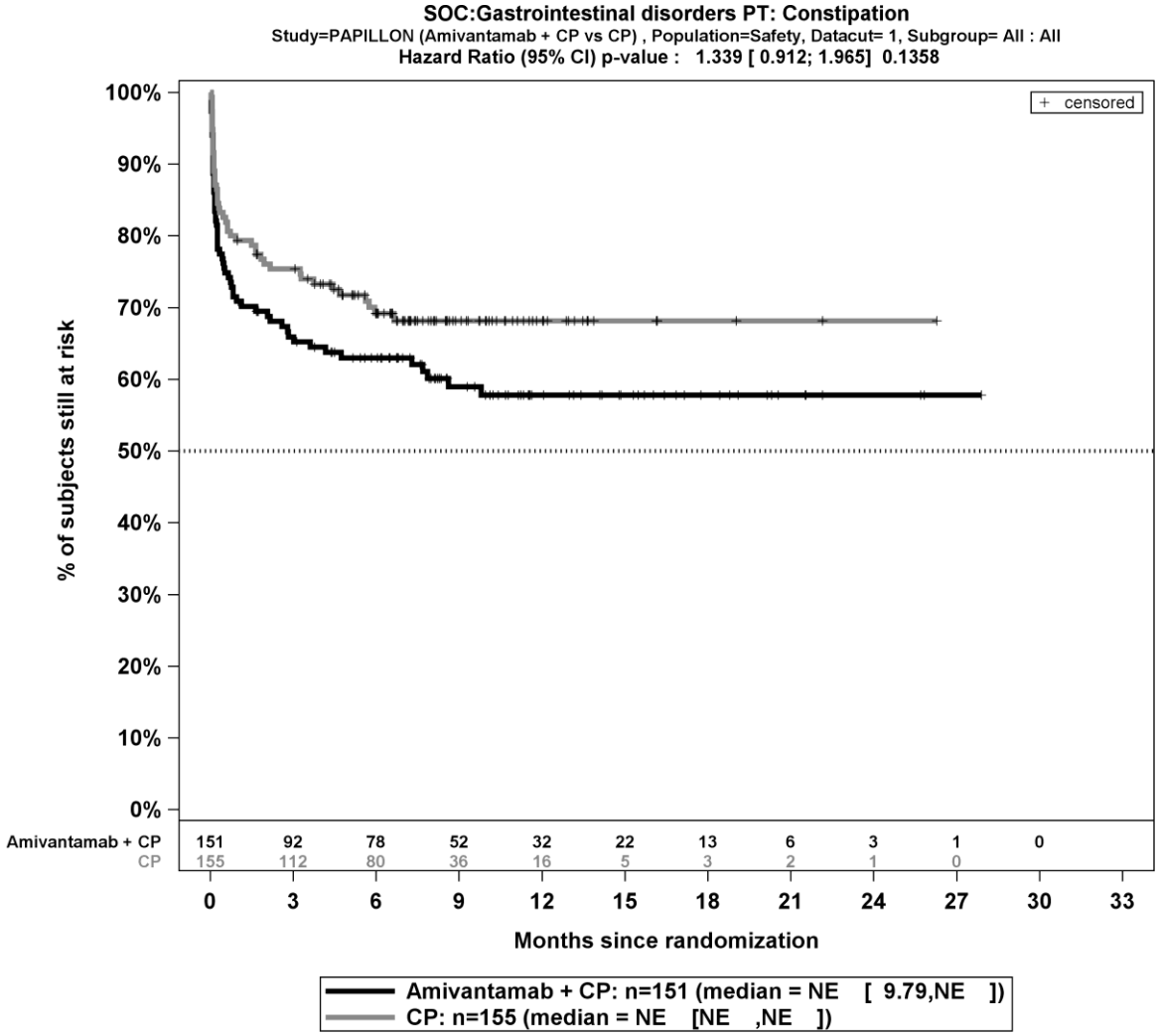
Anhang 4-I Abbildung 4-151: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Trockene Haut* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



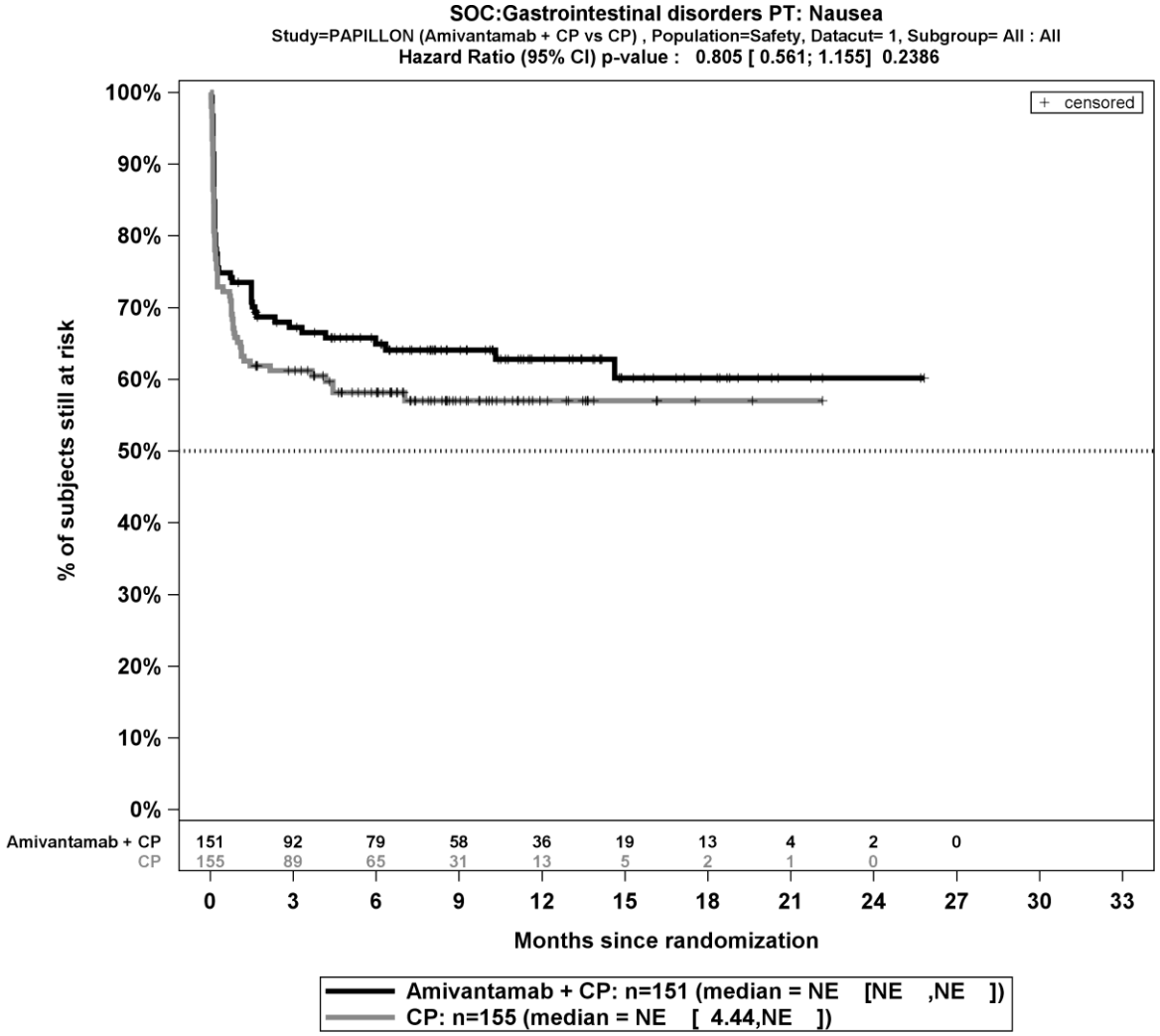
Anhang 4-I Abbildung 4-152: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Alopezie* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



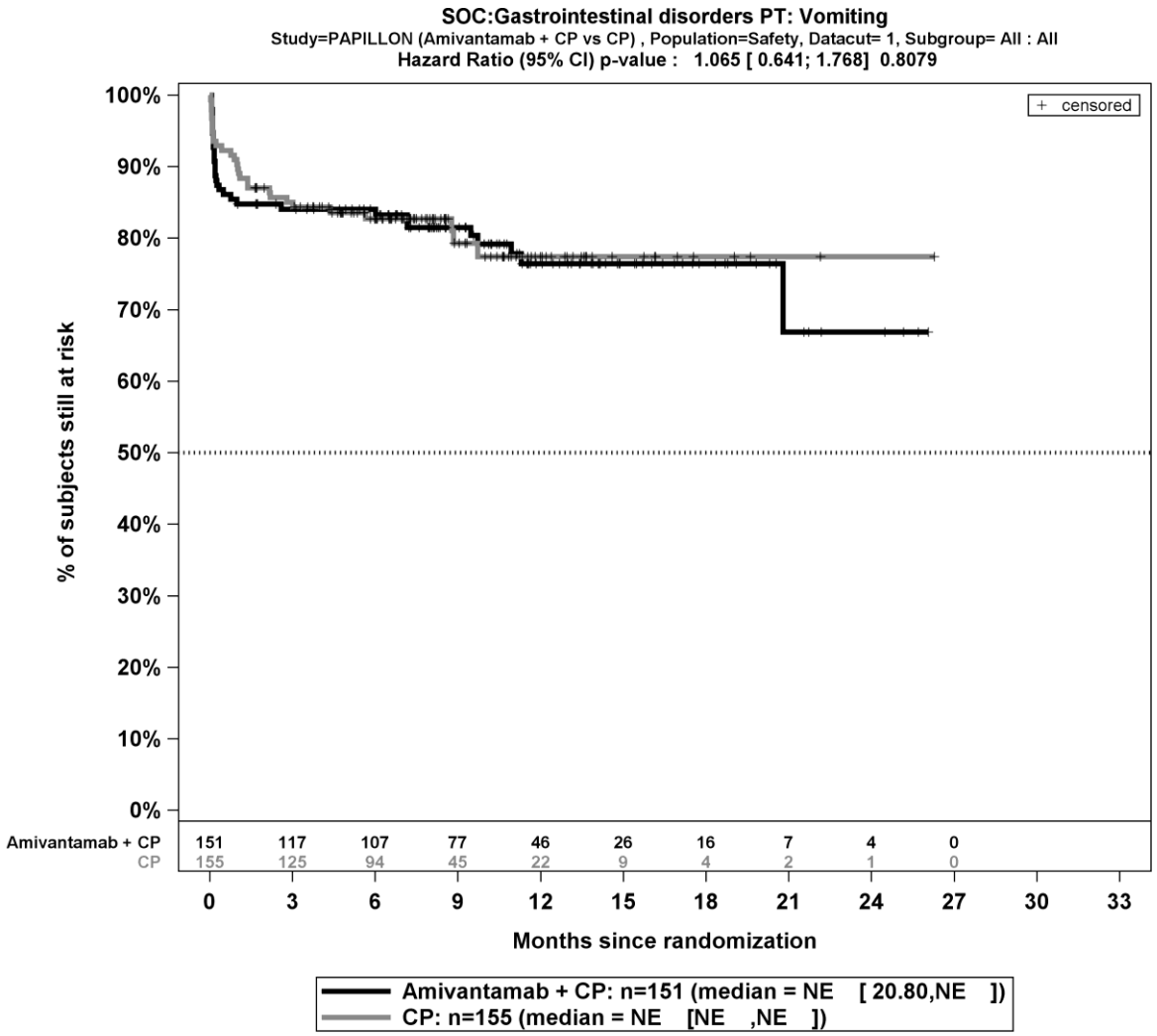
Anhang 4-I Abbildung 4-153: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Pruritus* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



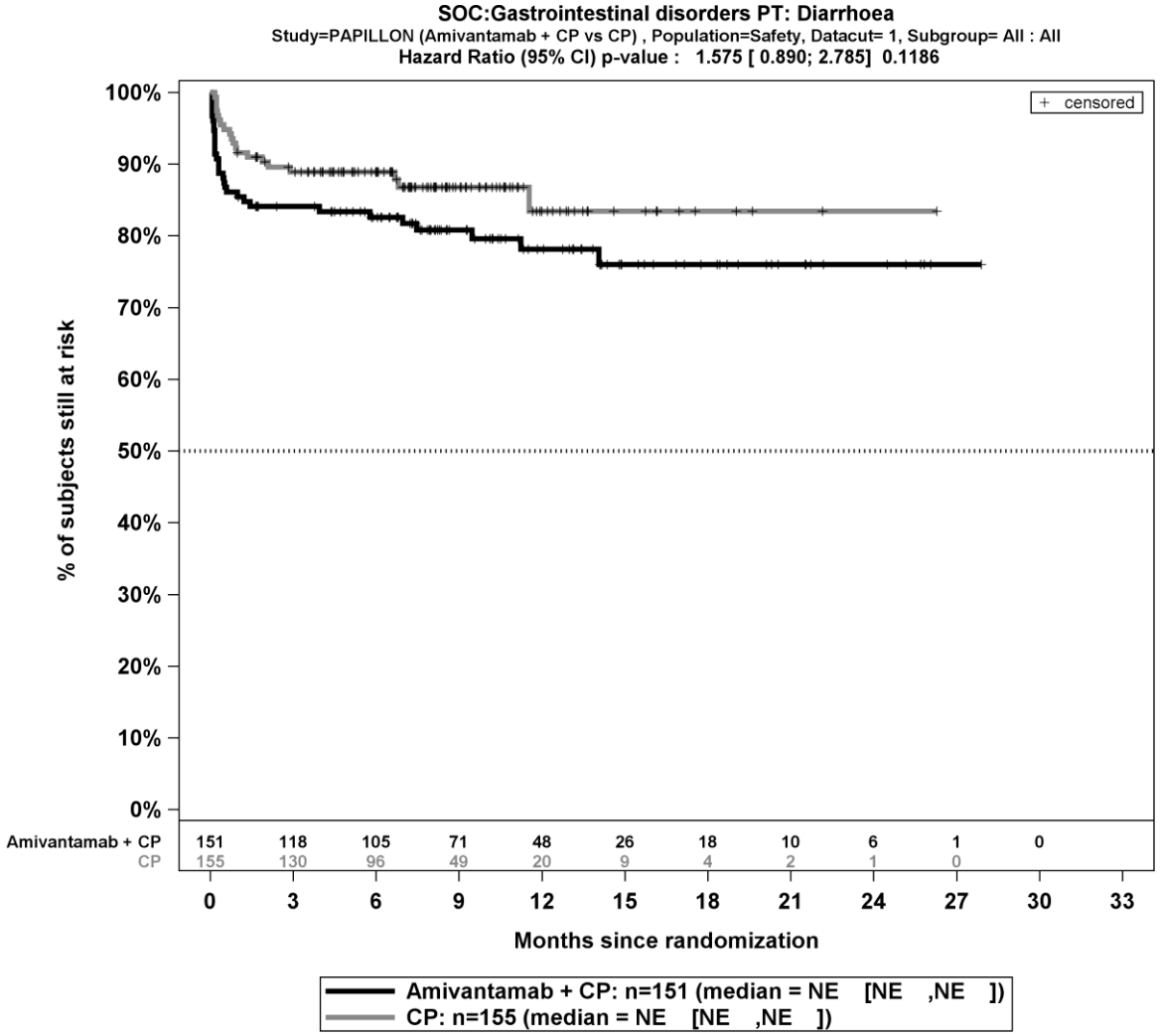
Anhang 4-I Abbildung 4-154: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Obstipation* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



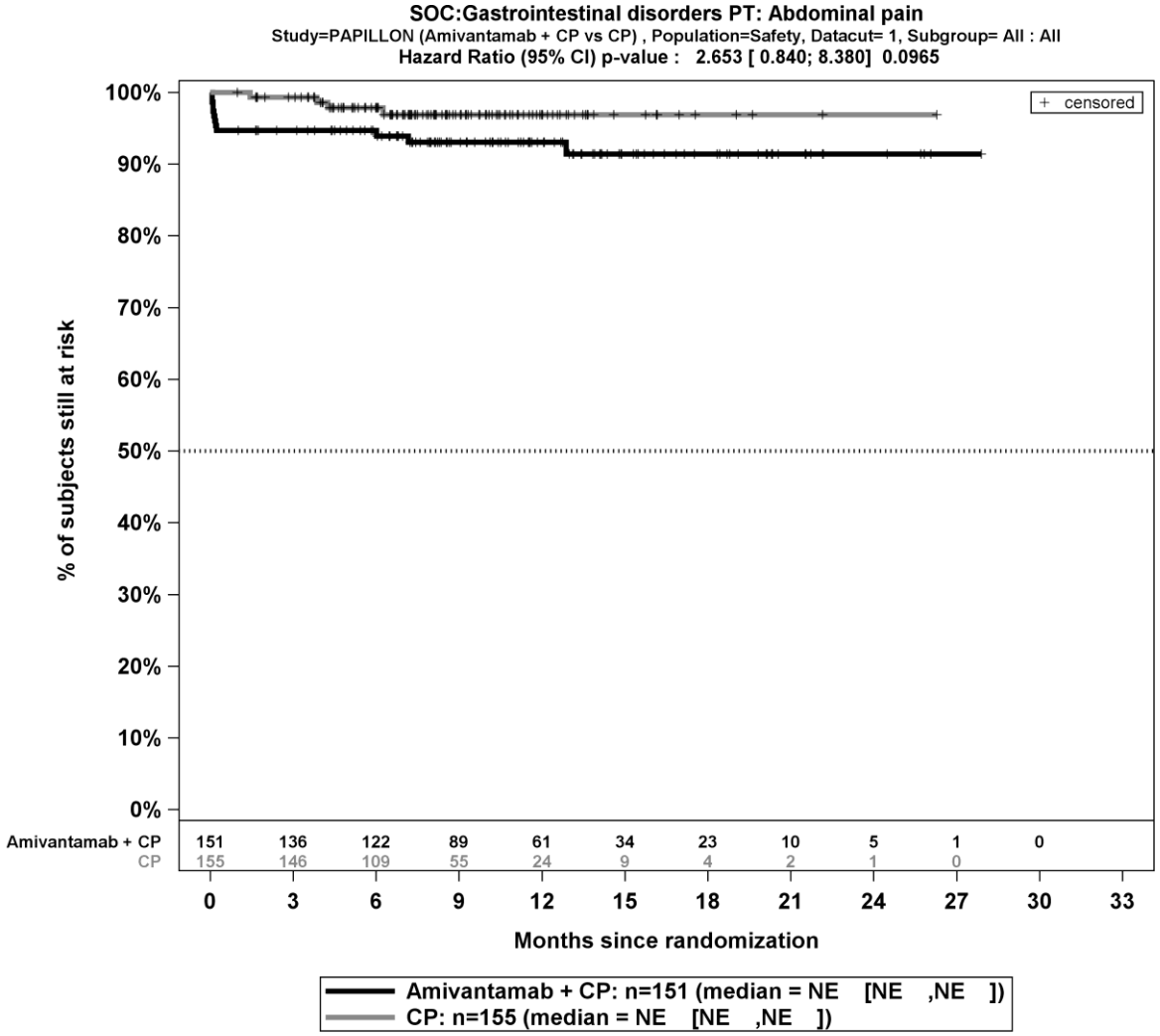
Anhang 4-I Abbildung 4-155: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Übelkeit* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



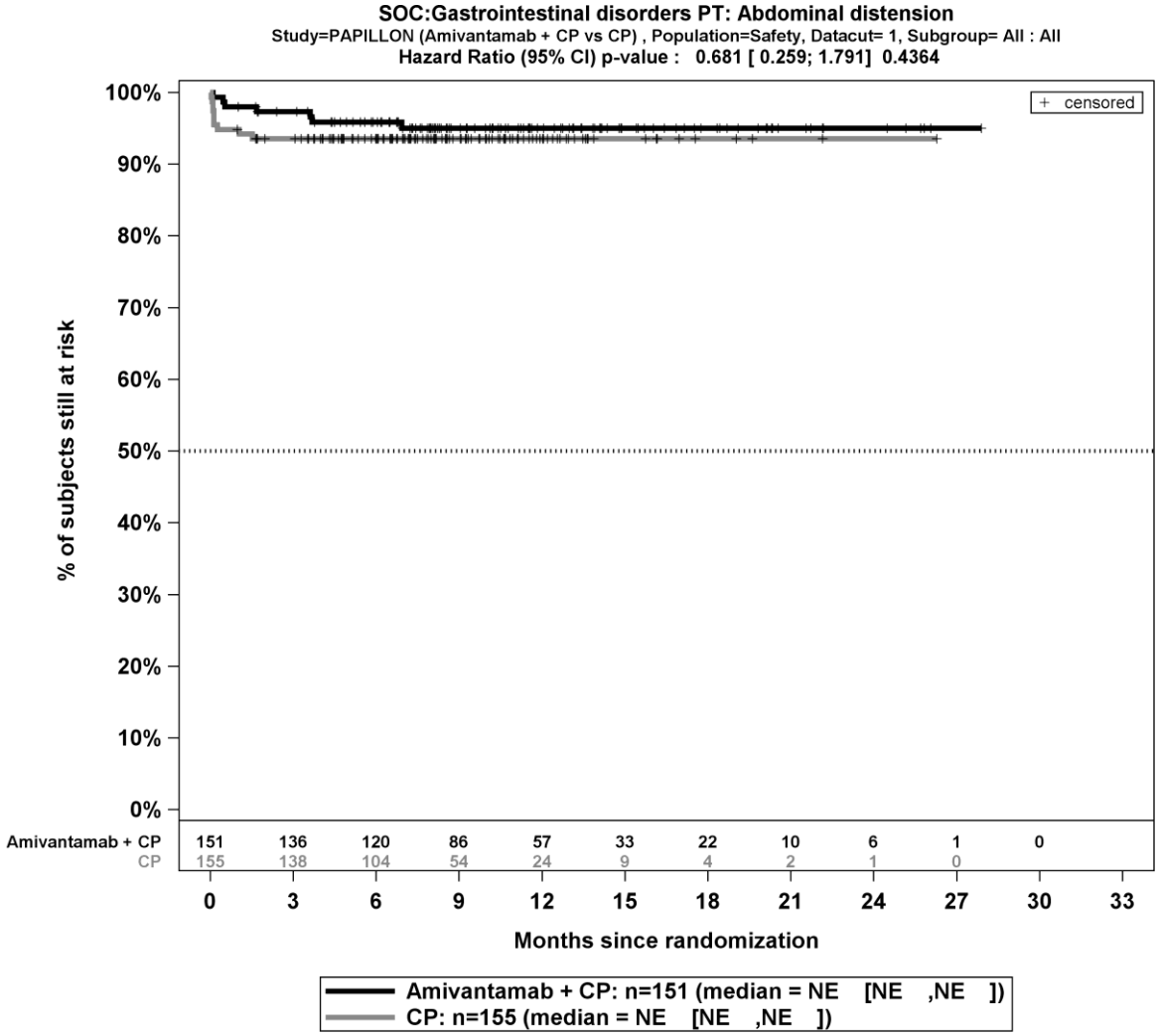
Anhang 4-I Abbildung 4-156: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Erbrechen* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



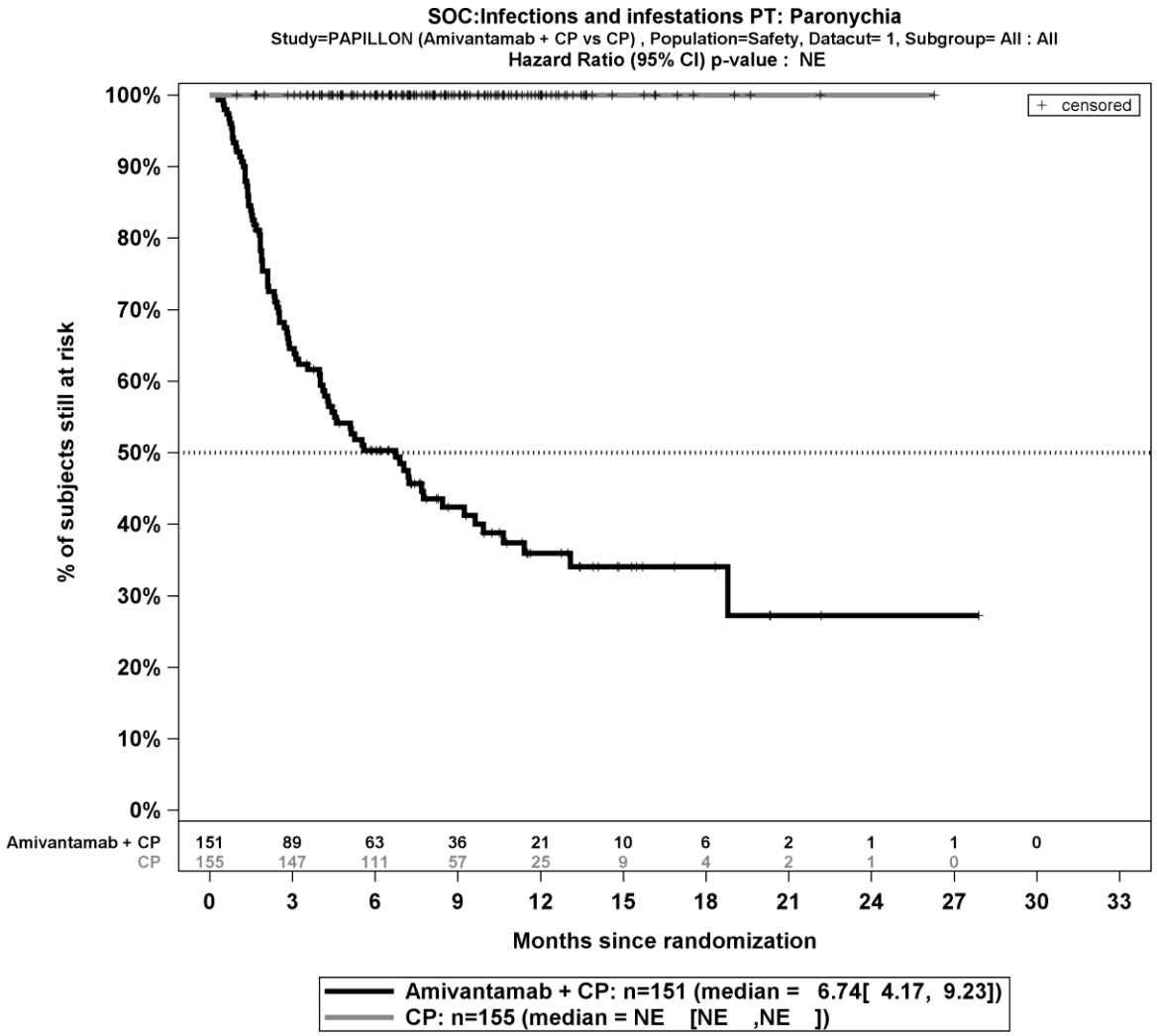
Anhang 4-I Abbildung 4-157: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Diarrhö* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



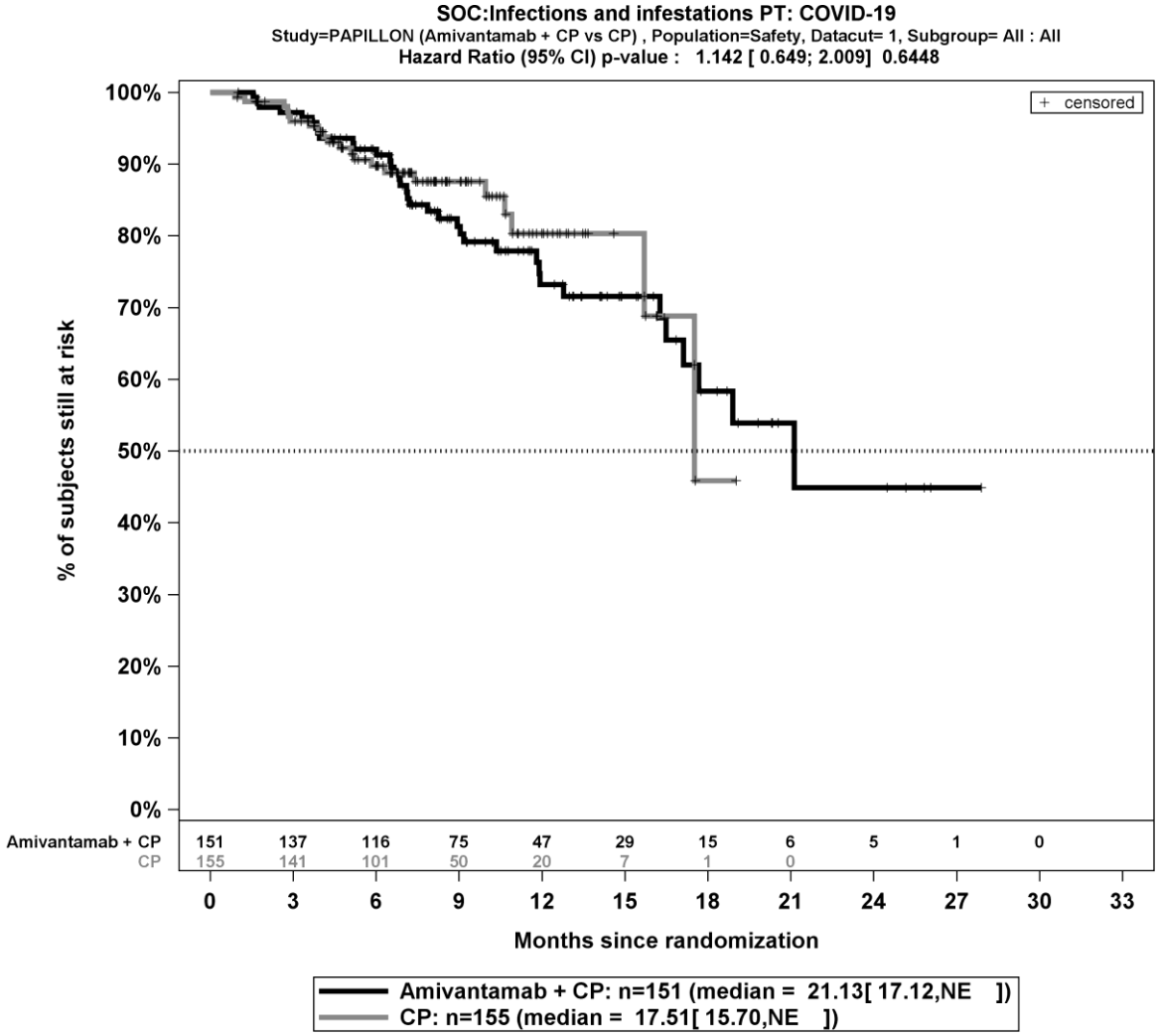
Anhang 4-I Abbildung 4-158: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Abdominalschmerz* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



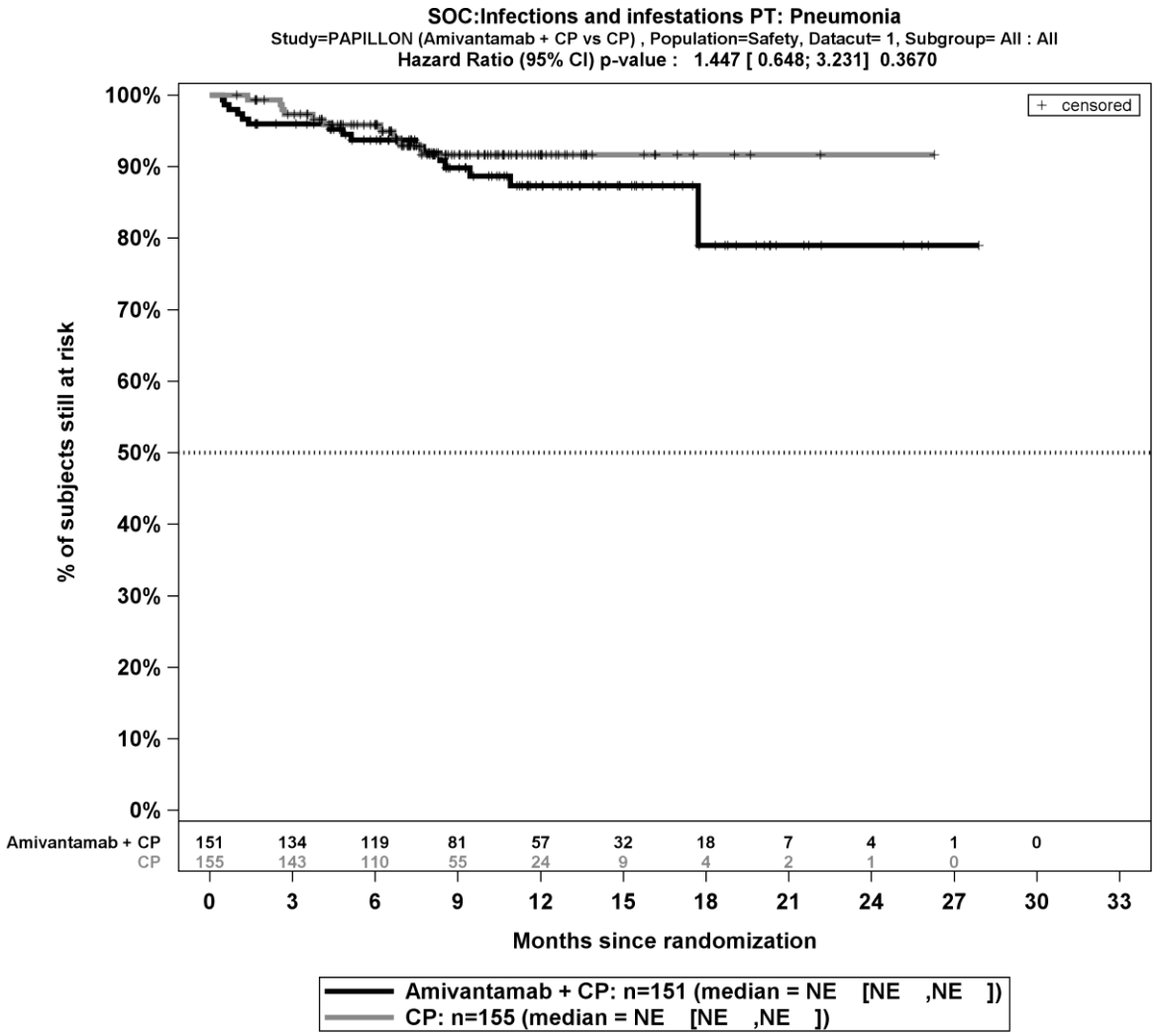
Anhang 4-I Abbildung 4-159: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Bauch aufgetrieben* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



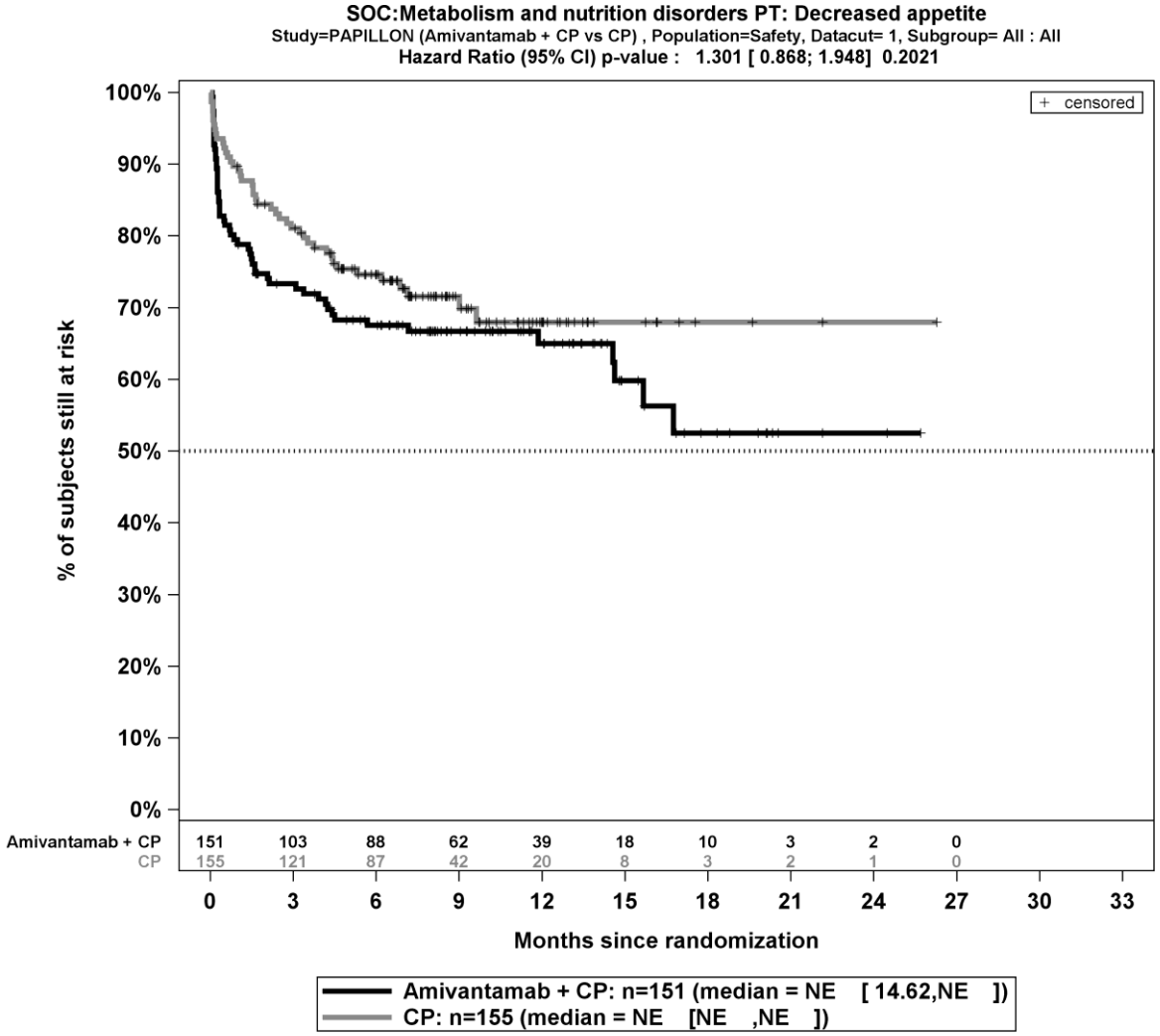
Anhang 4-I Abbildung 4-160: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Paronychie* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



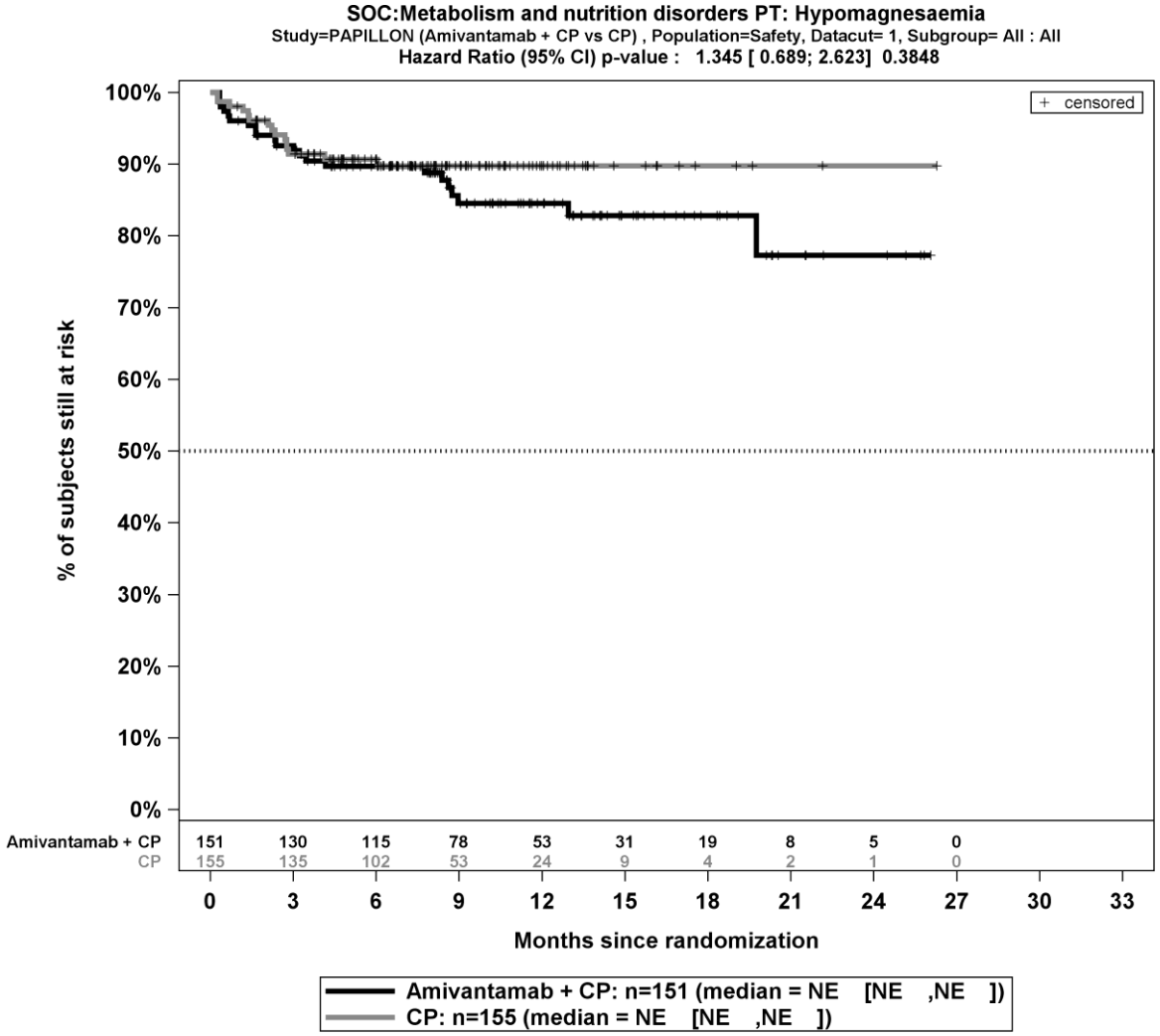
Anhang 4-I Abbildung 4-161: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *COVID-19* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



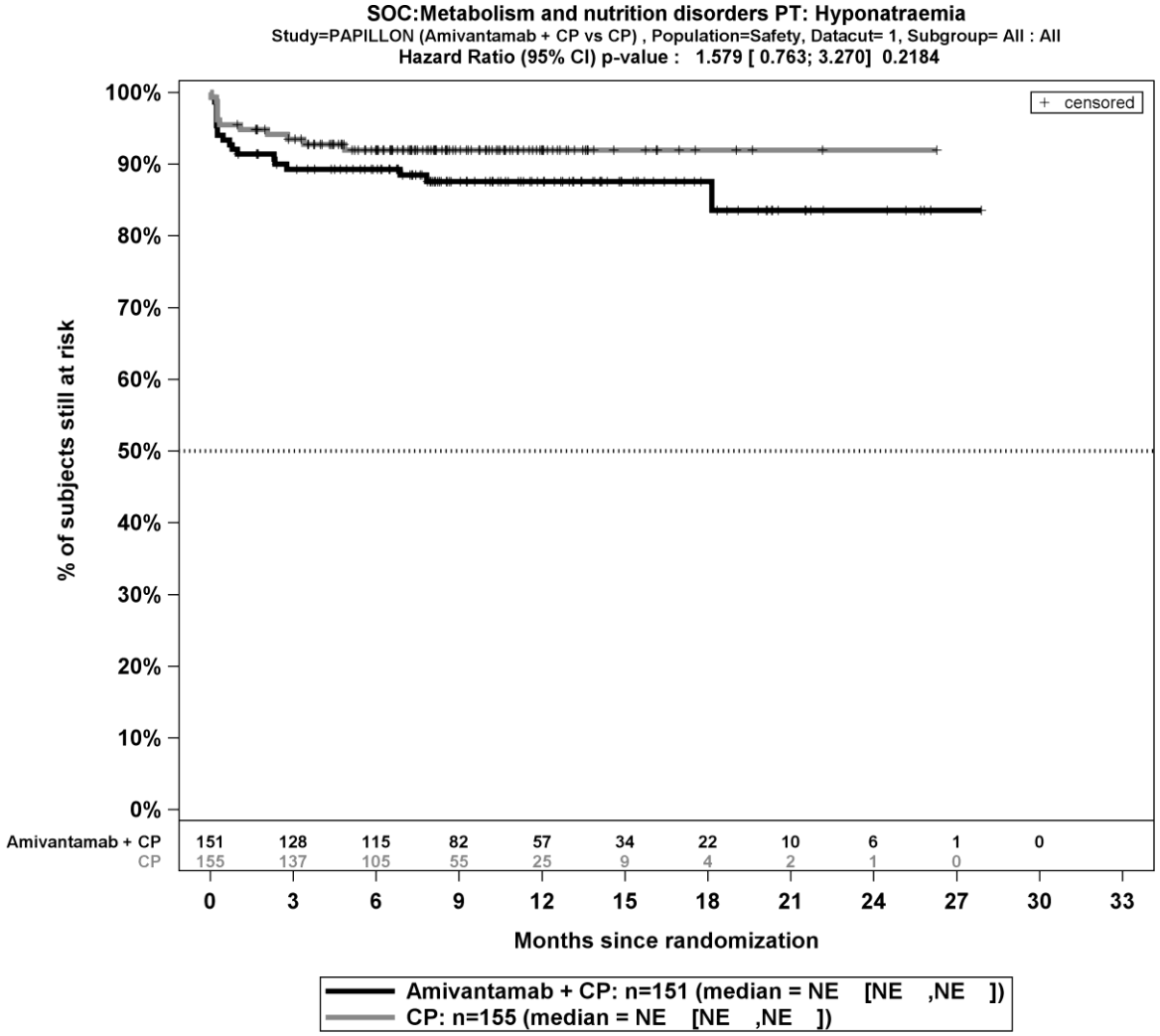
Anhang 4-I Abbildung 4-162: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Pneumonie* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



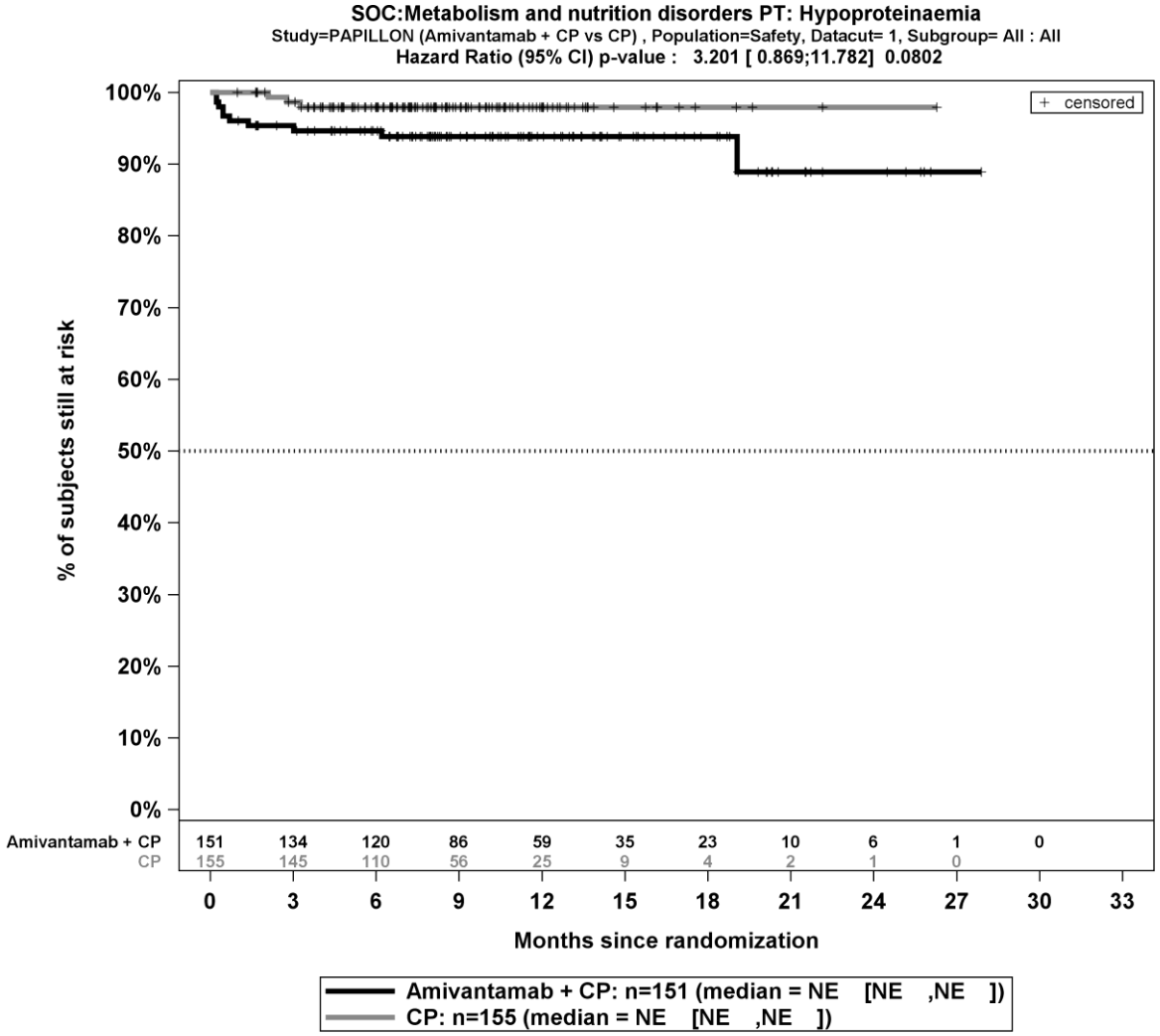
Anhang 4-I Abbildung 4-163: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Appetit vermindert* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



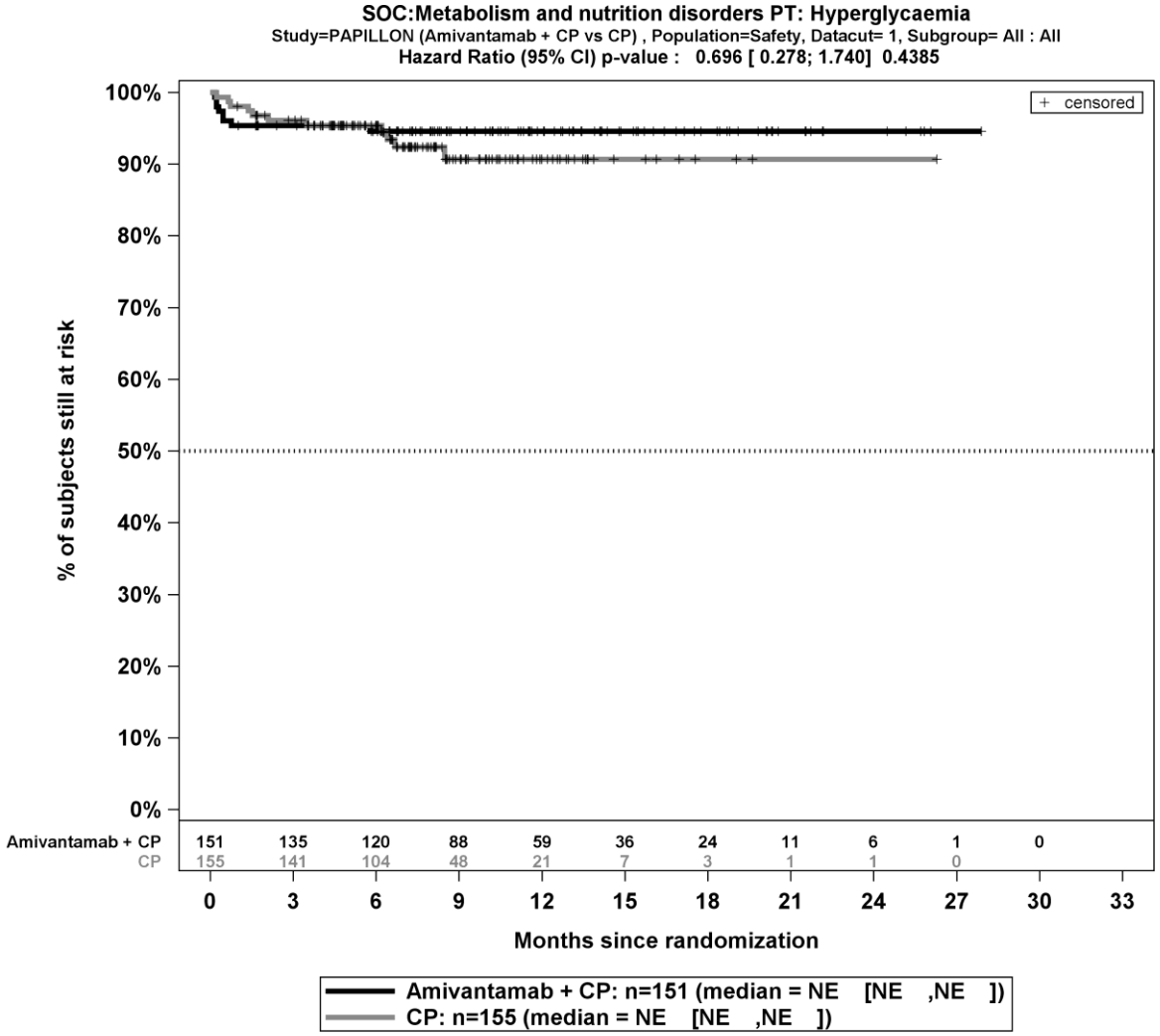
Anhang 4-I Abbildung 4-164: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypomagnesiämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



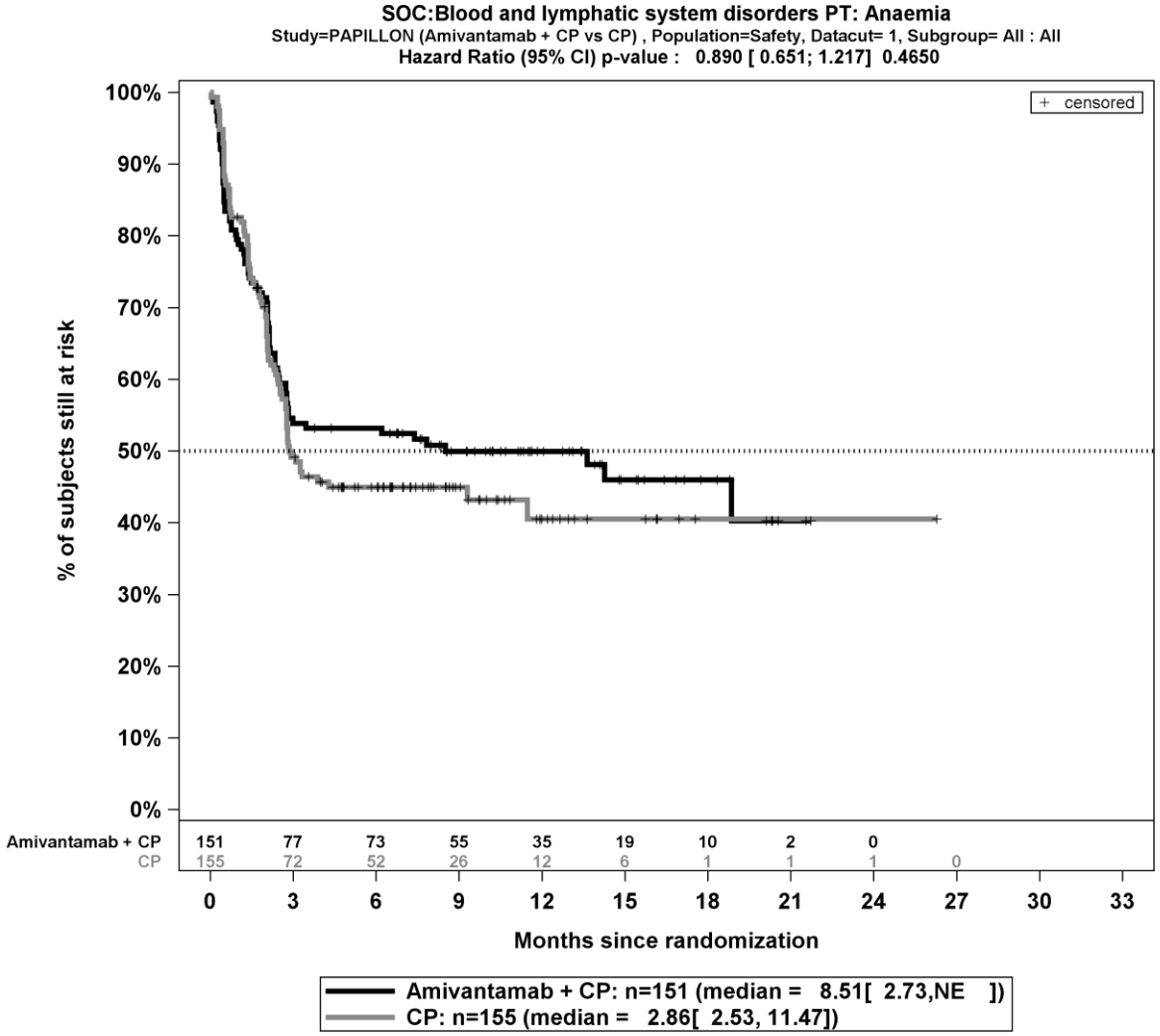
Anhang 4-I Abbildung 4-165: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyponatriämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



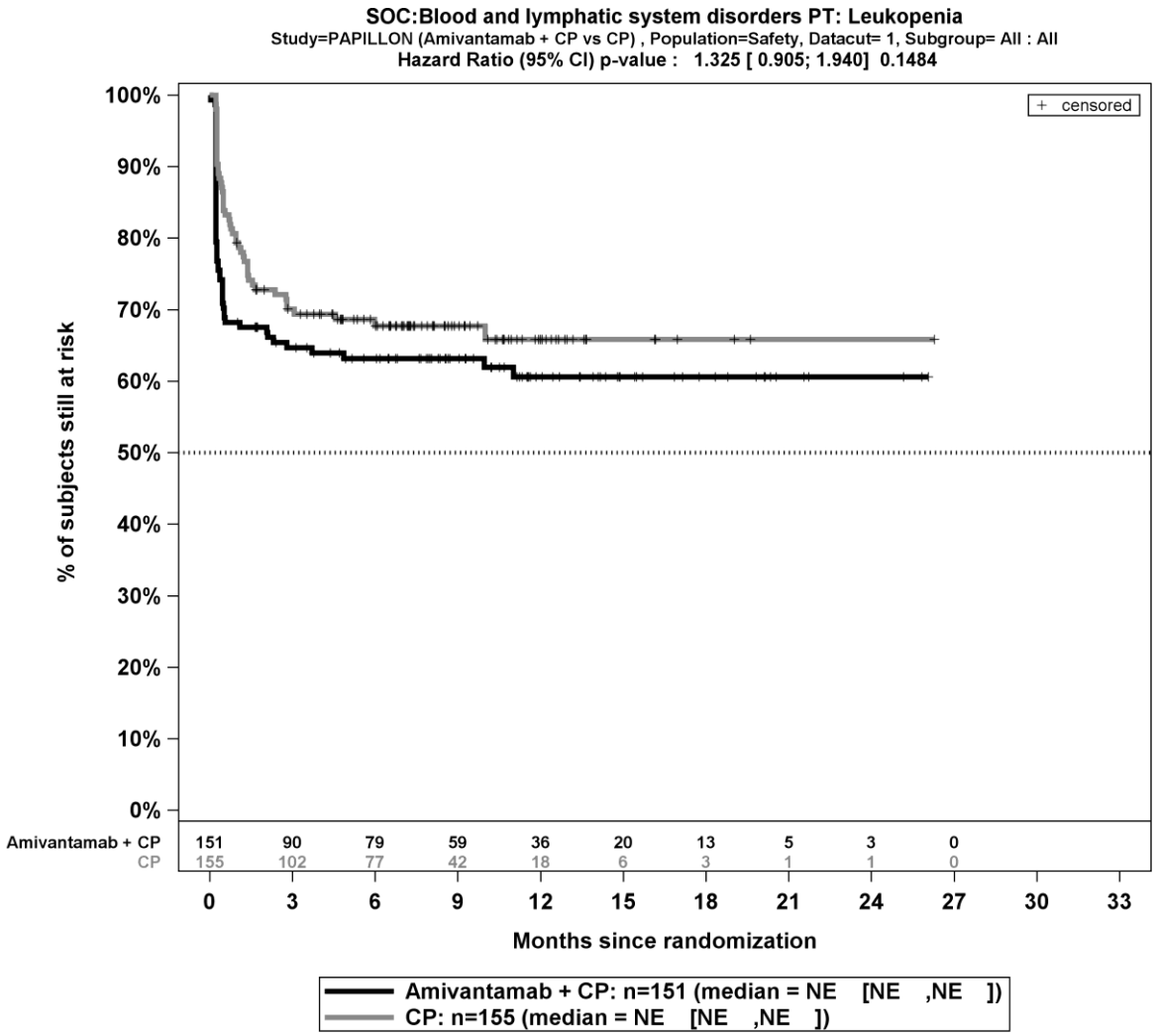
Anhang 4-I Abbildung 4-166: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypoproteinämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



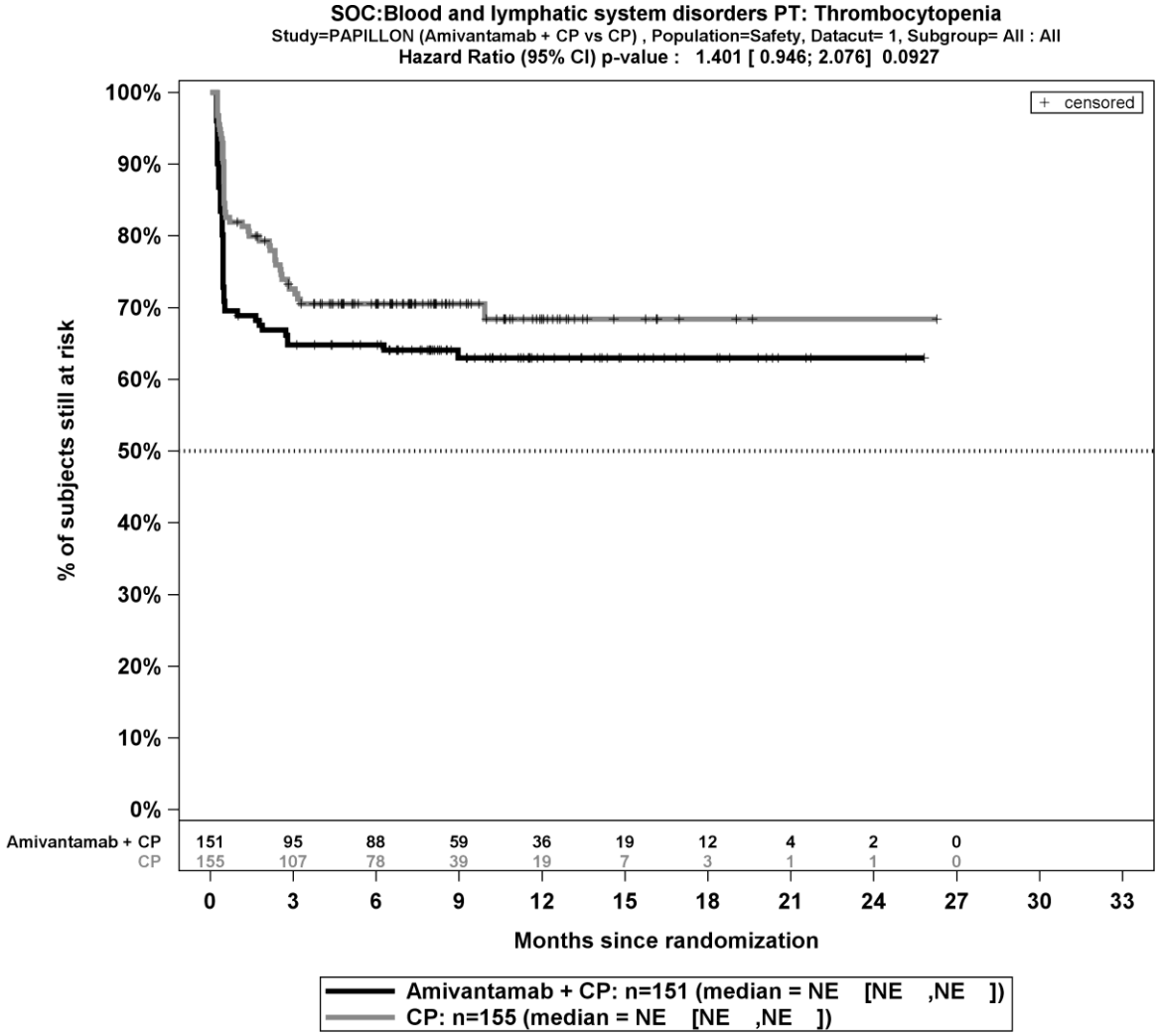
Anhang 4-I Abbildung 4-167: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyperglykämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



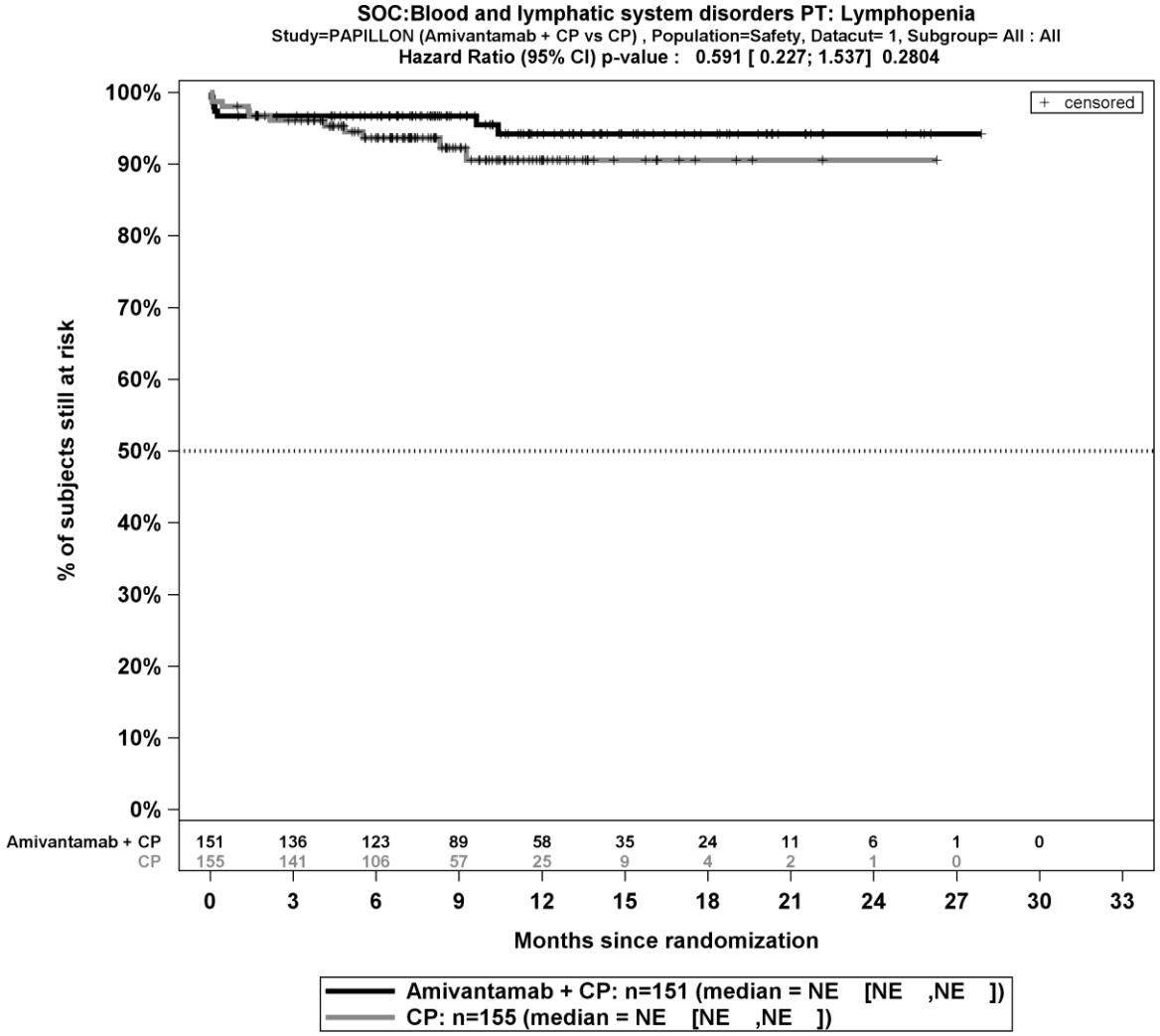
Anhang 4-I Abbildung 4-168: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Anämie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



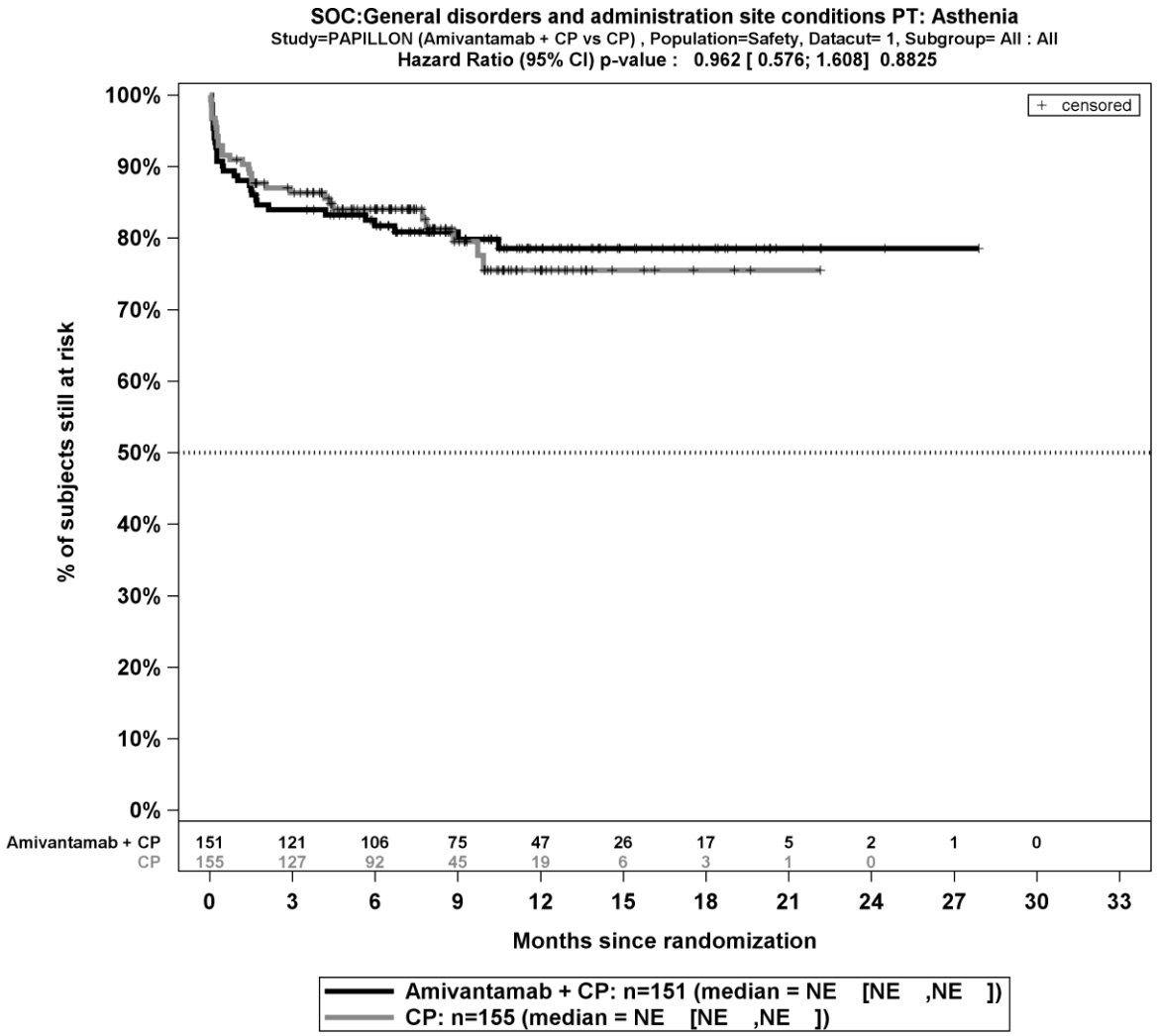
Anhang 4-I Abbildung 4-169: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Leukopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



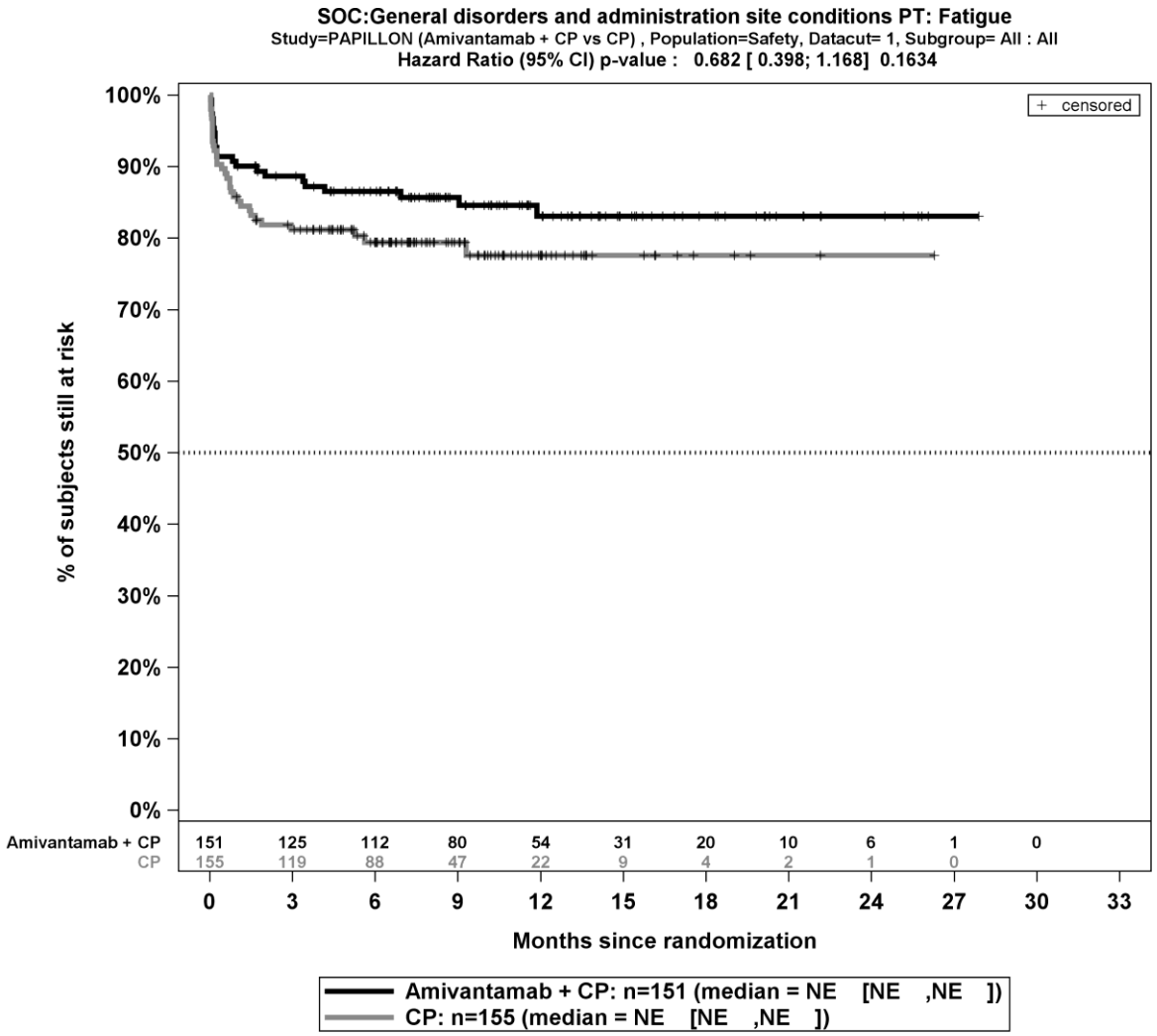
Anhang 4-I Abbildung 4-170: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Thrombozytopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



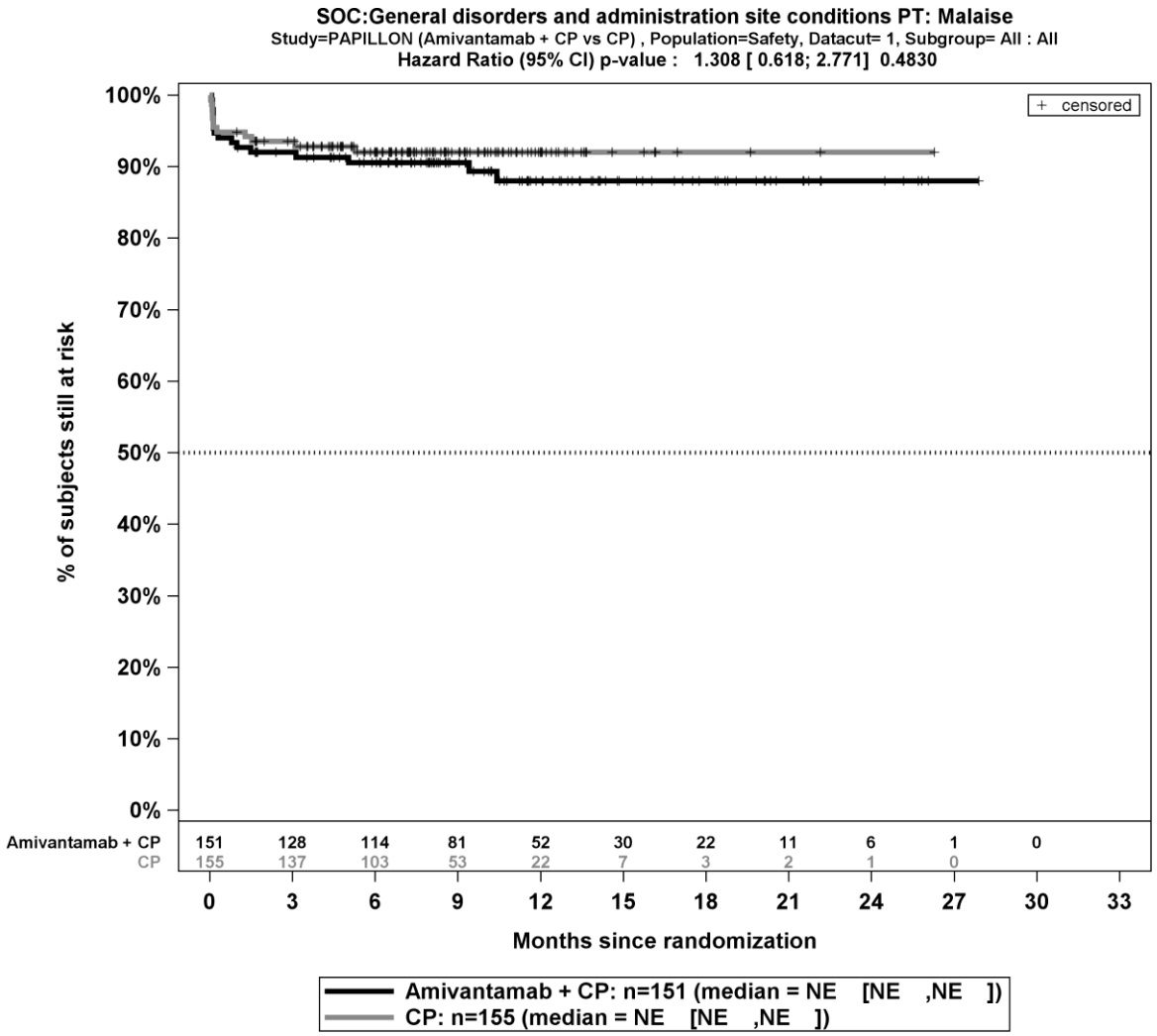
Anhang 4-I Abbildung 4-171: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Lymphopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



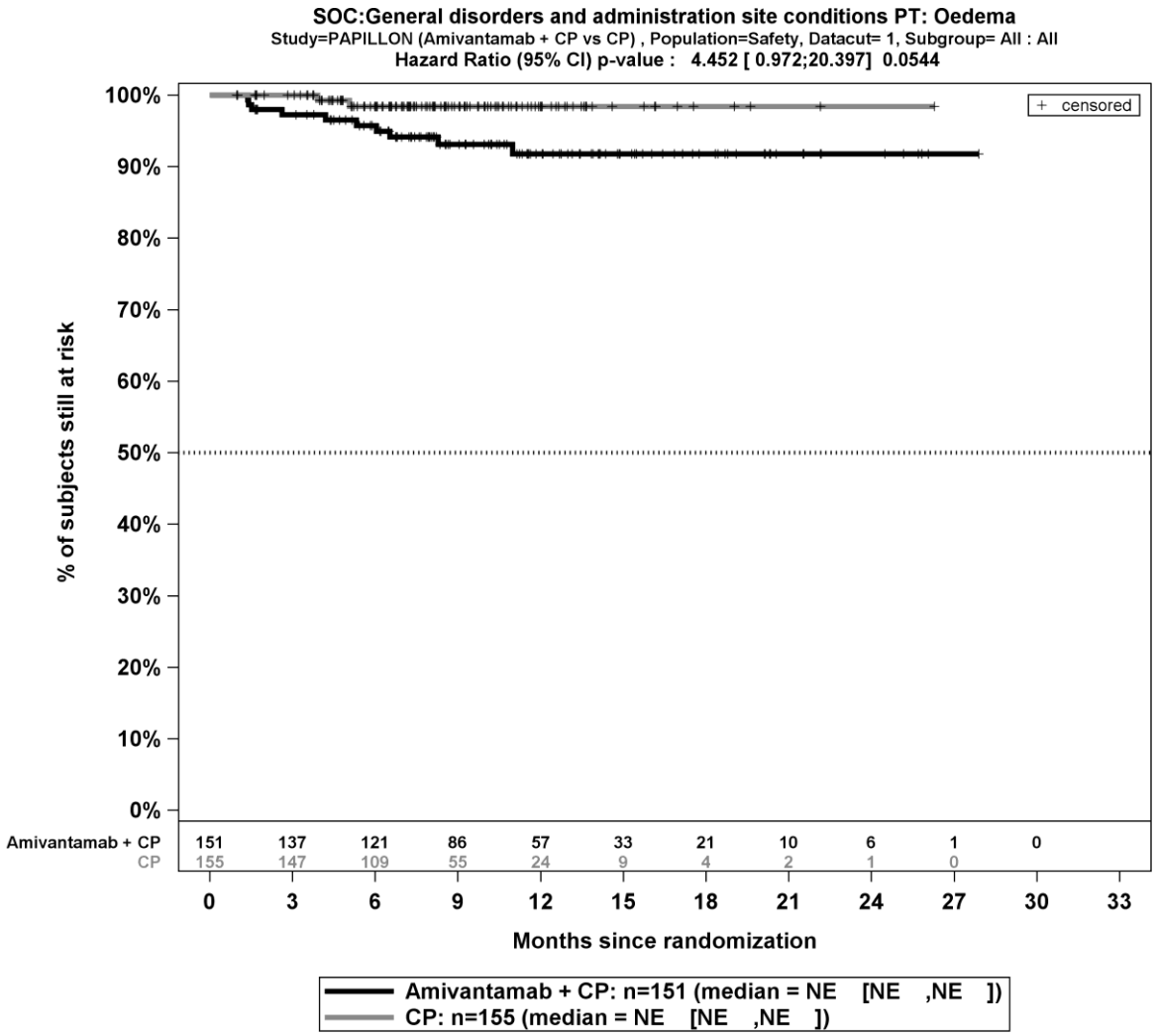
Anhang 4-I Abbildung 4-172: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Asthenie* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



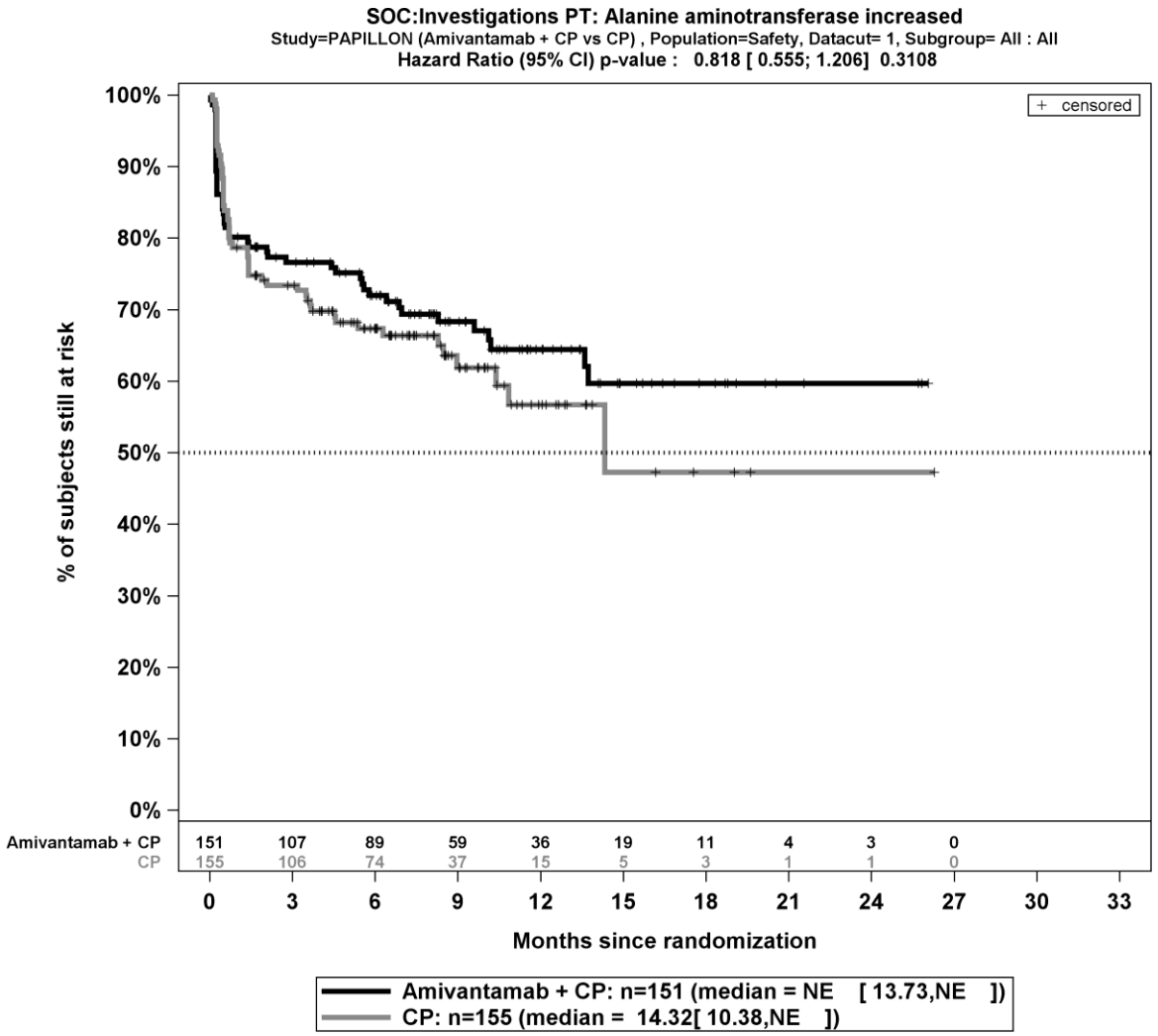
Anhang 4-I Abbildung 4-173: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ermüdung* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



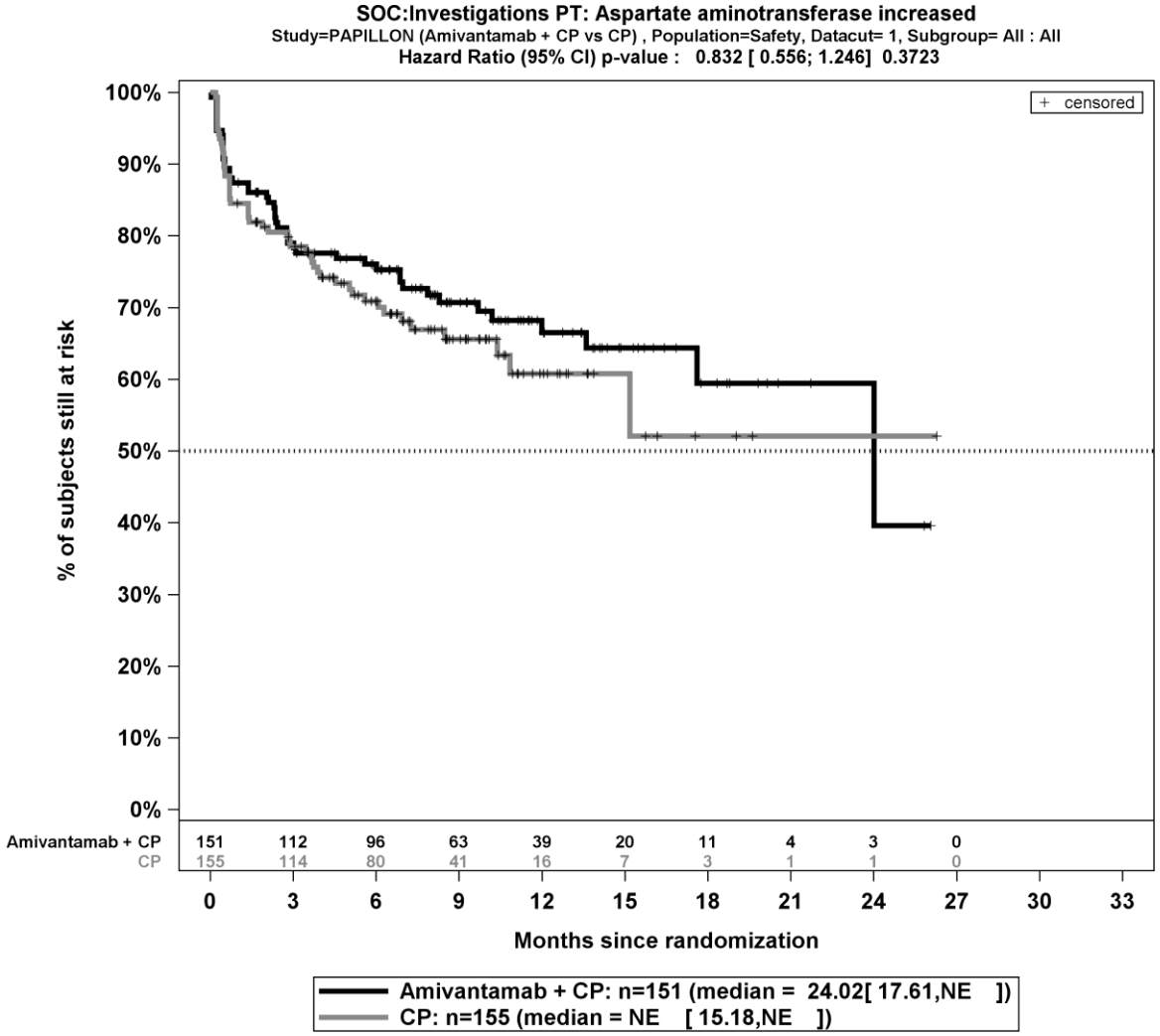
Anhang 4-I Abbildung 4-174: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Unwohlsein* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



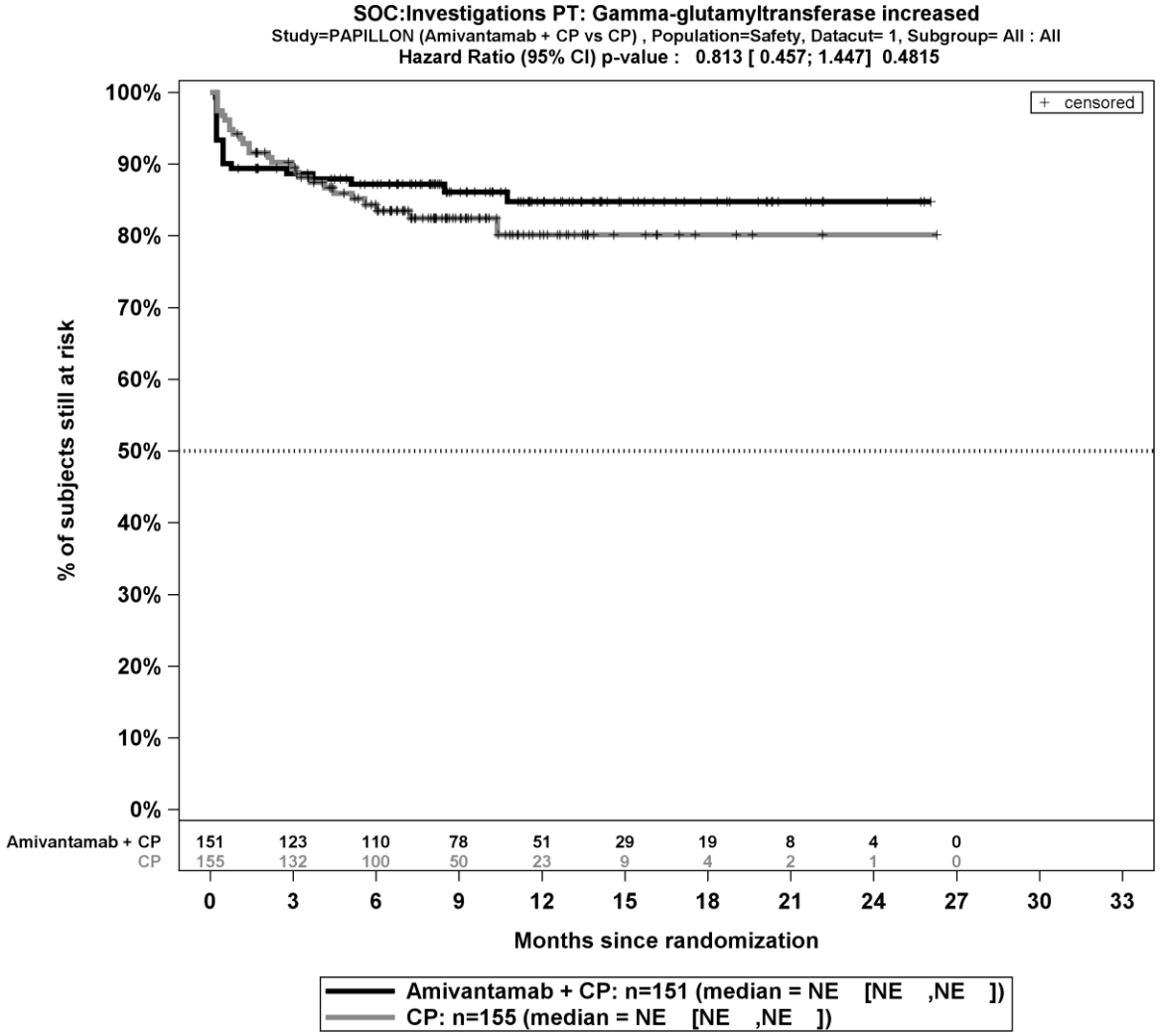
Anhang 4-I Abbildung 4-175: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ödem* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



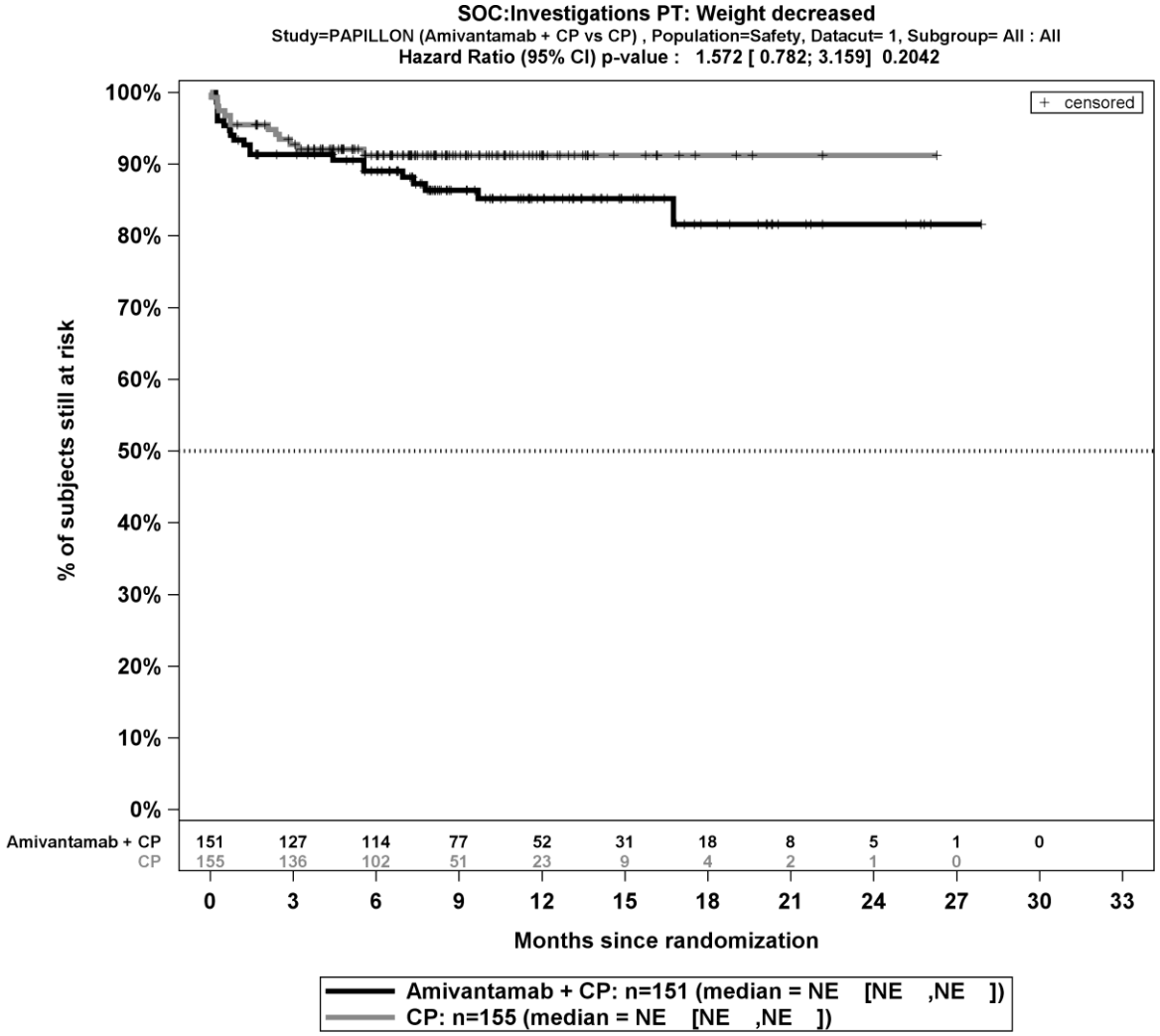
Anhang 4-I Abbildung 4-176: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Alaninaminotransferase erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



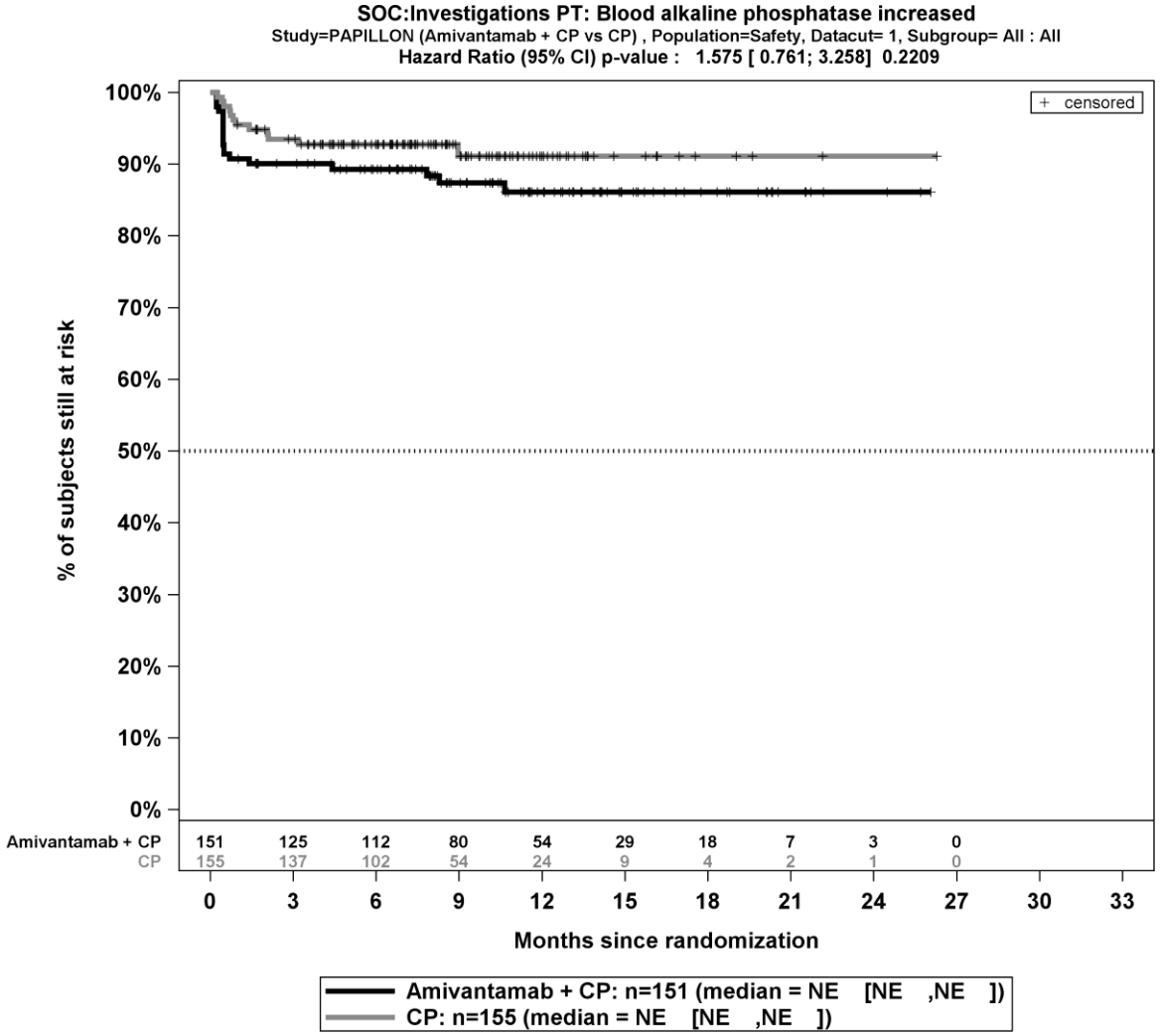
Anhang 4-I Abbildung 4-177: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Aspartataminotransferase erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



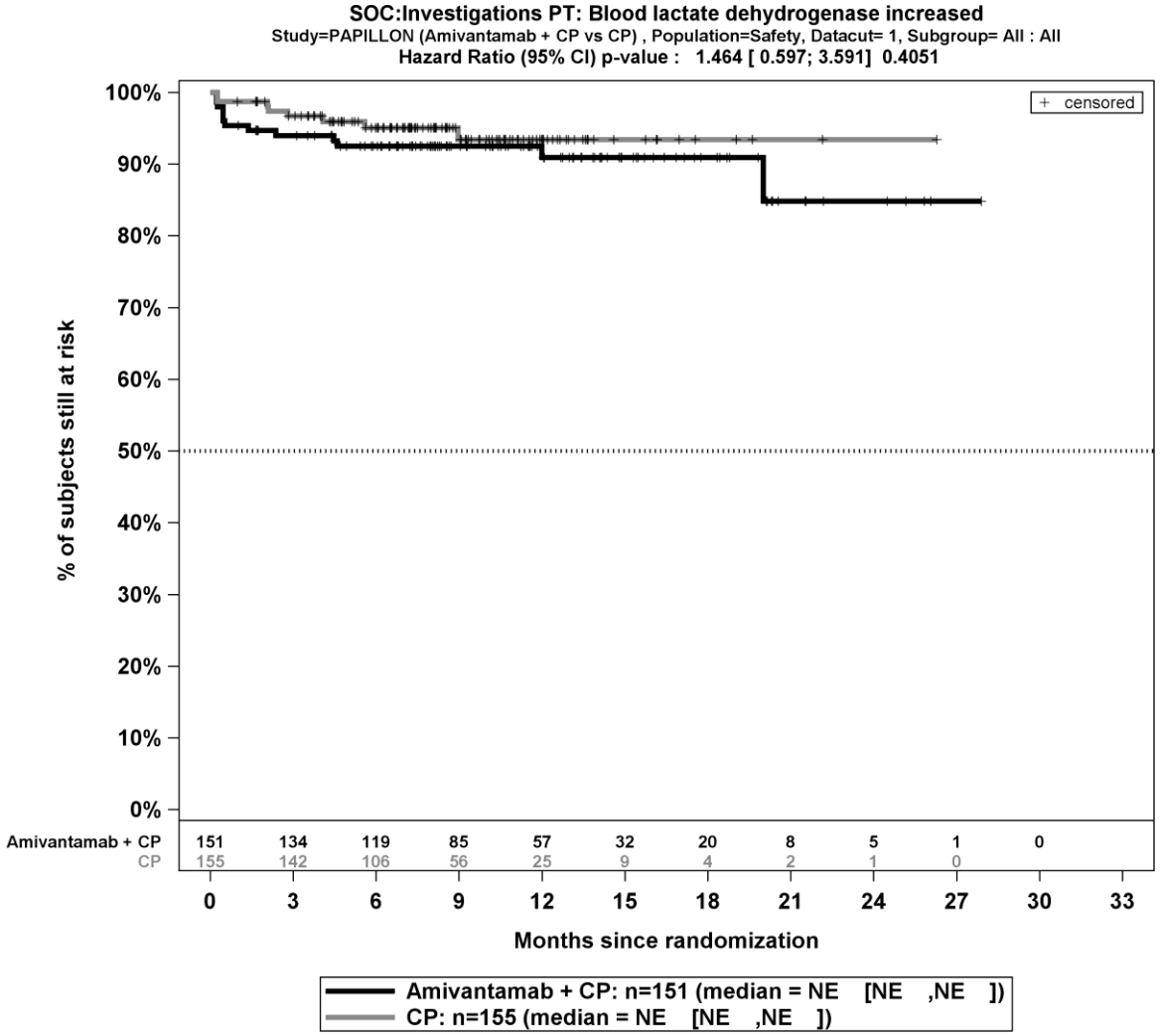
Anhang 4-I Abbildung 4-178: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gamma-Glutamyltransferase erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



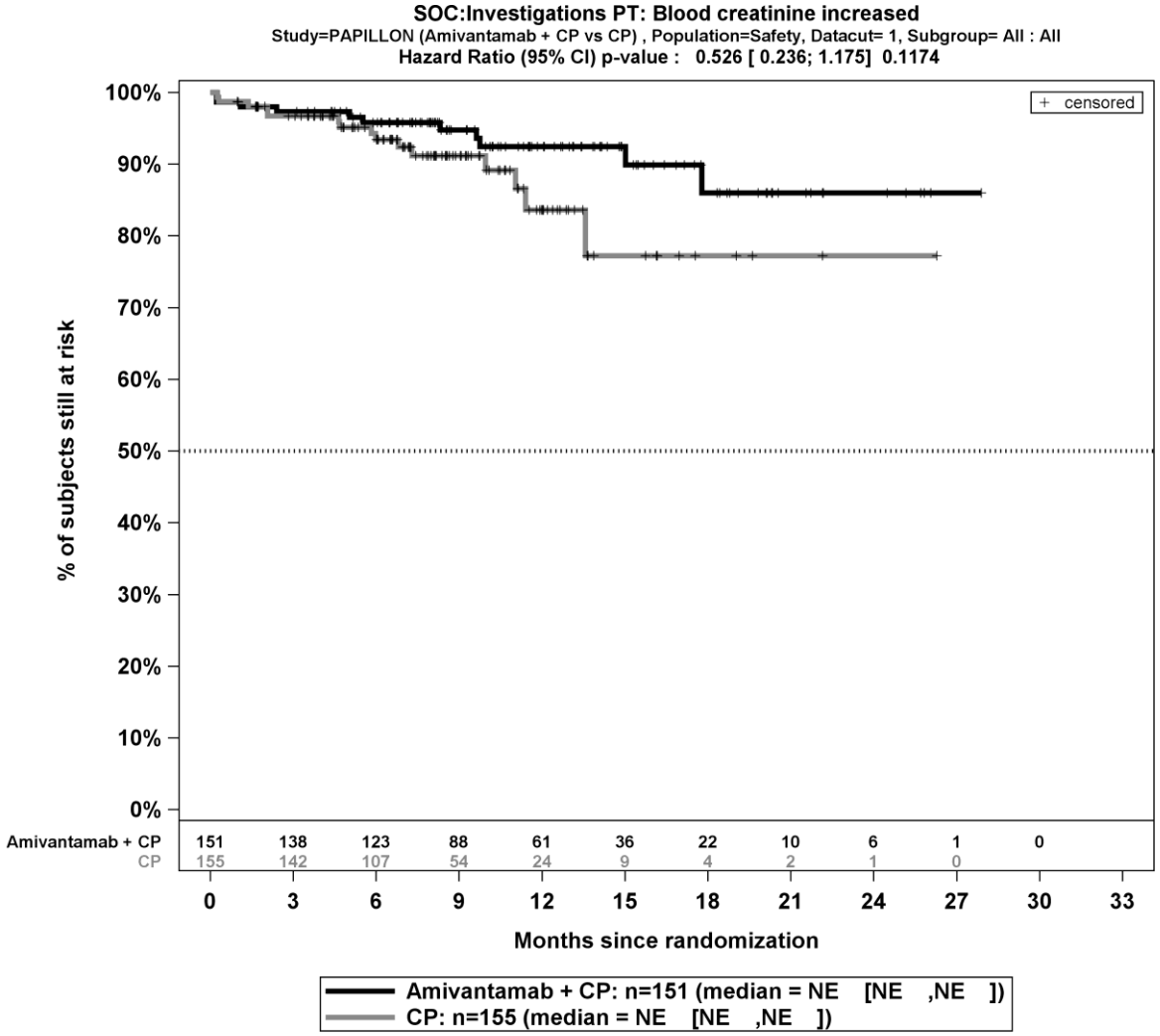
Anhang 4-I Abbildung 4-179: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gewicht erniedrigt* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



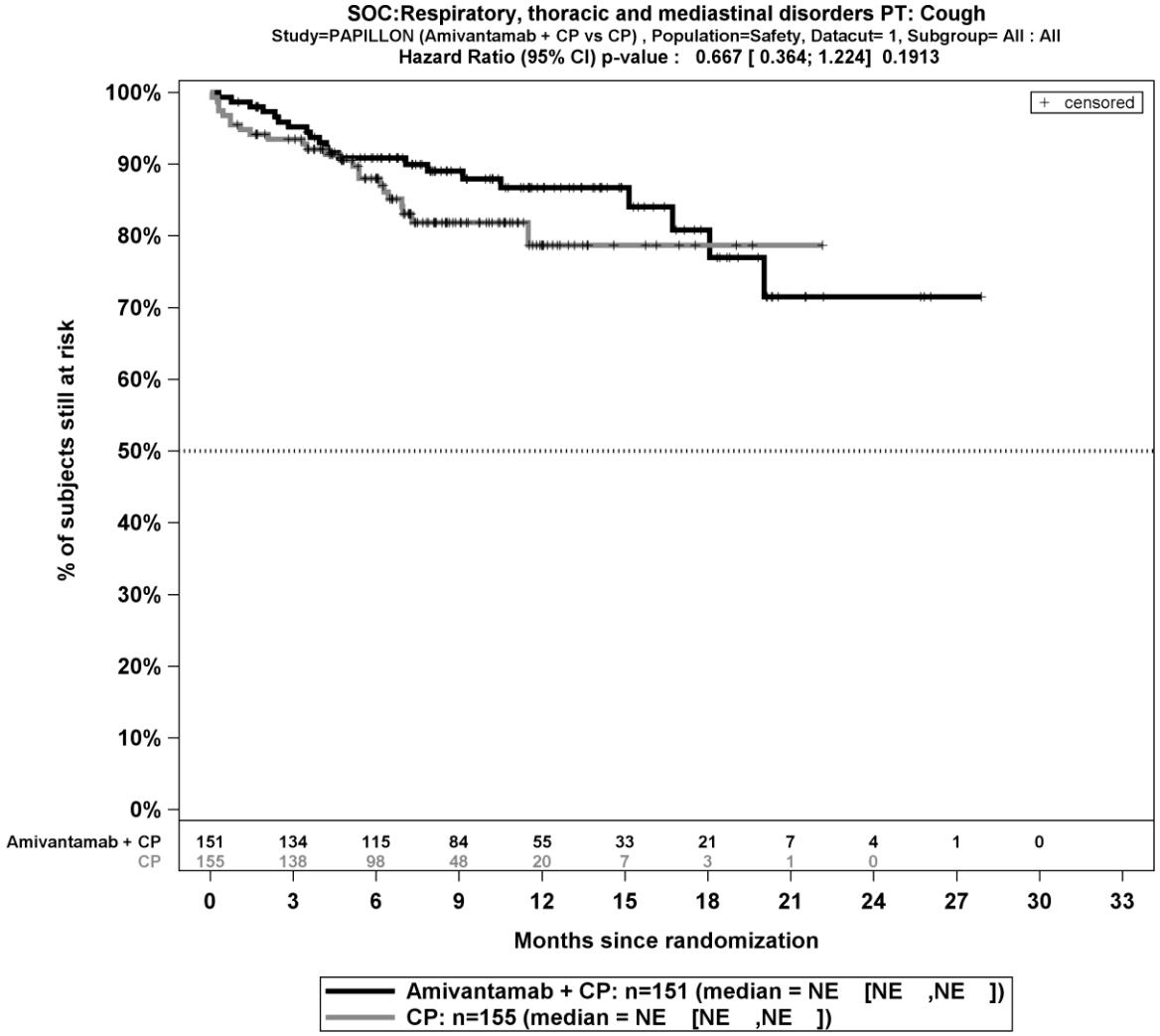
Anhang 4-I Abbildung 4-180: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: A*lkalische Phosphatase im Blut erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



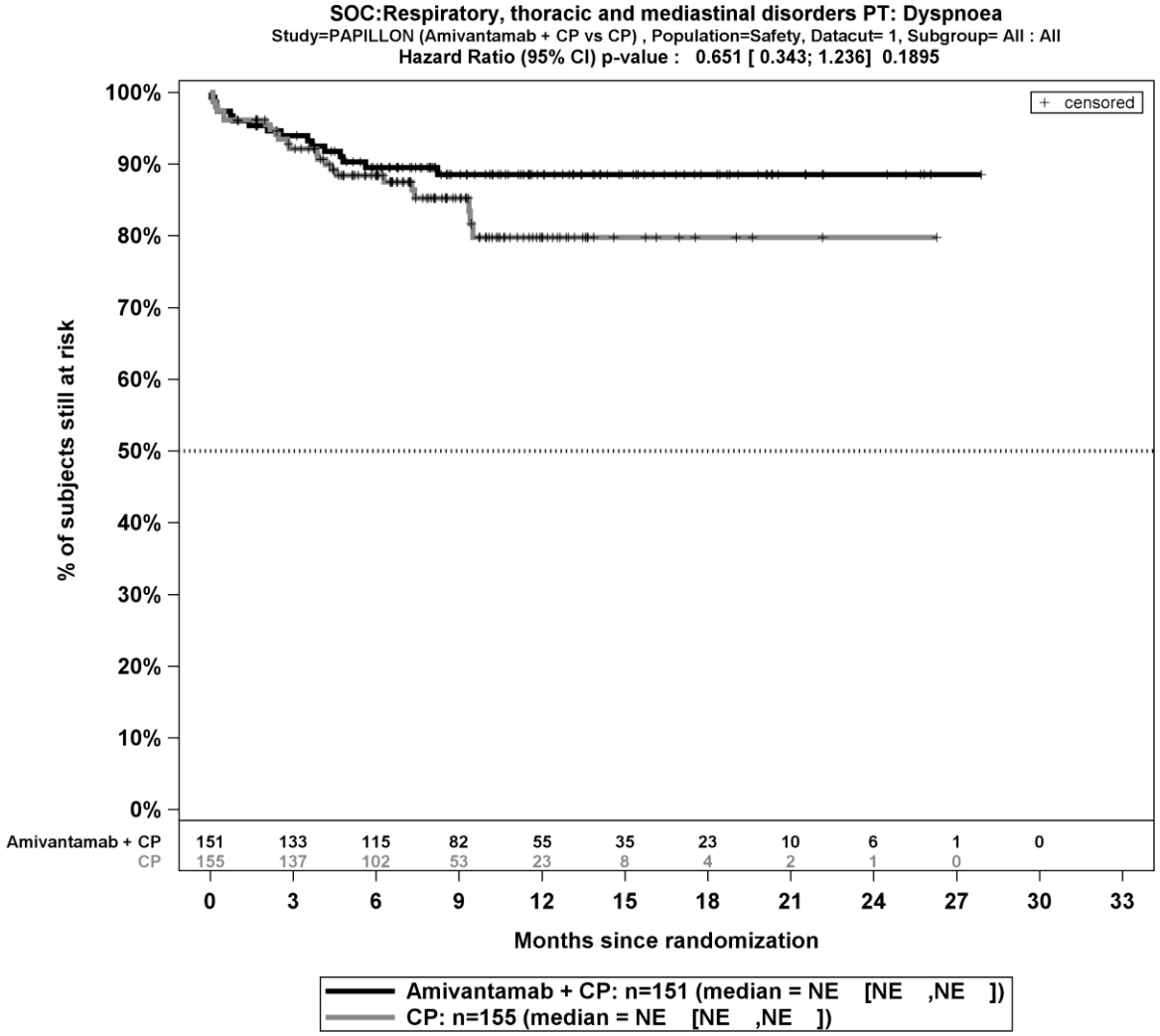
Anhang 4-I Abbildung 4-181: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Lactatdehydrogenase im Blut erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



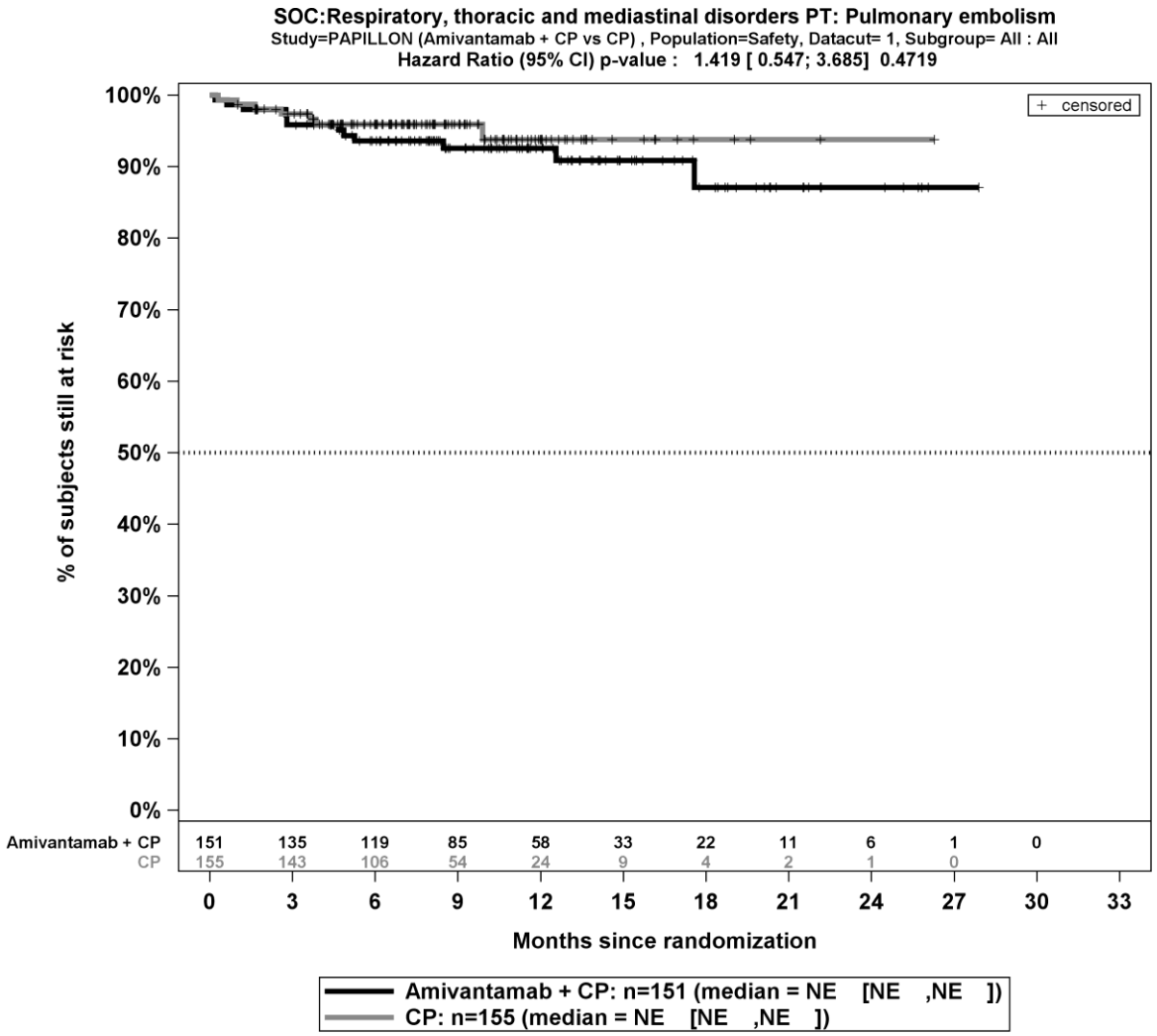
Anhang 4-I Abbildung 4-182: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Kreatinin im Blut erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



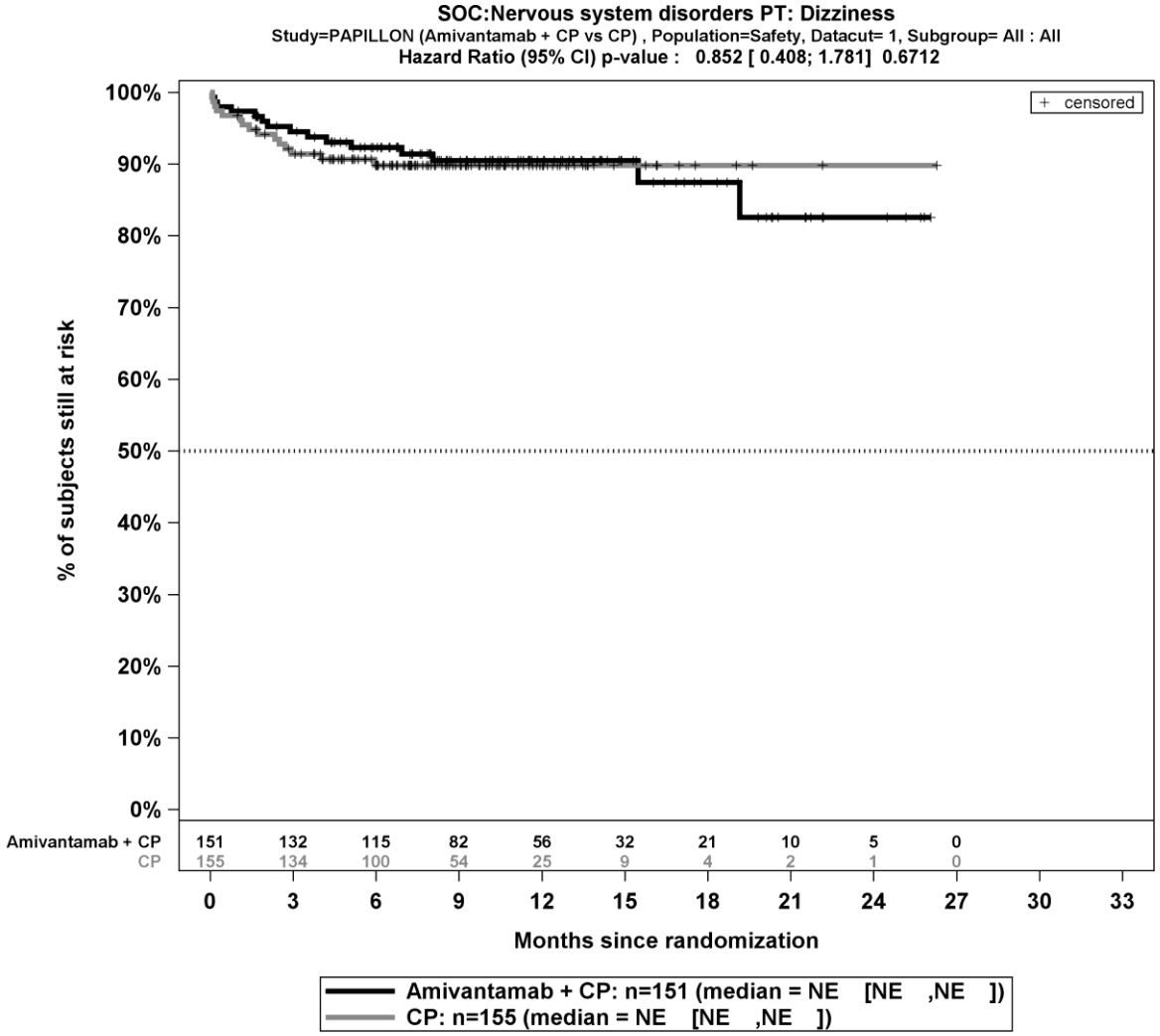
Anhang 4-I Abbildung 4-183: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Husten* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



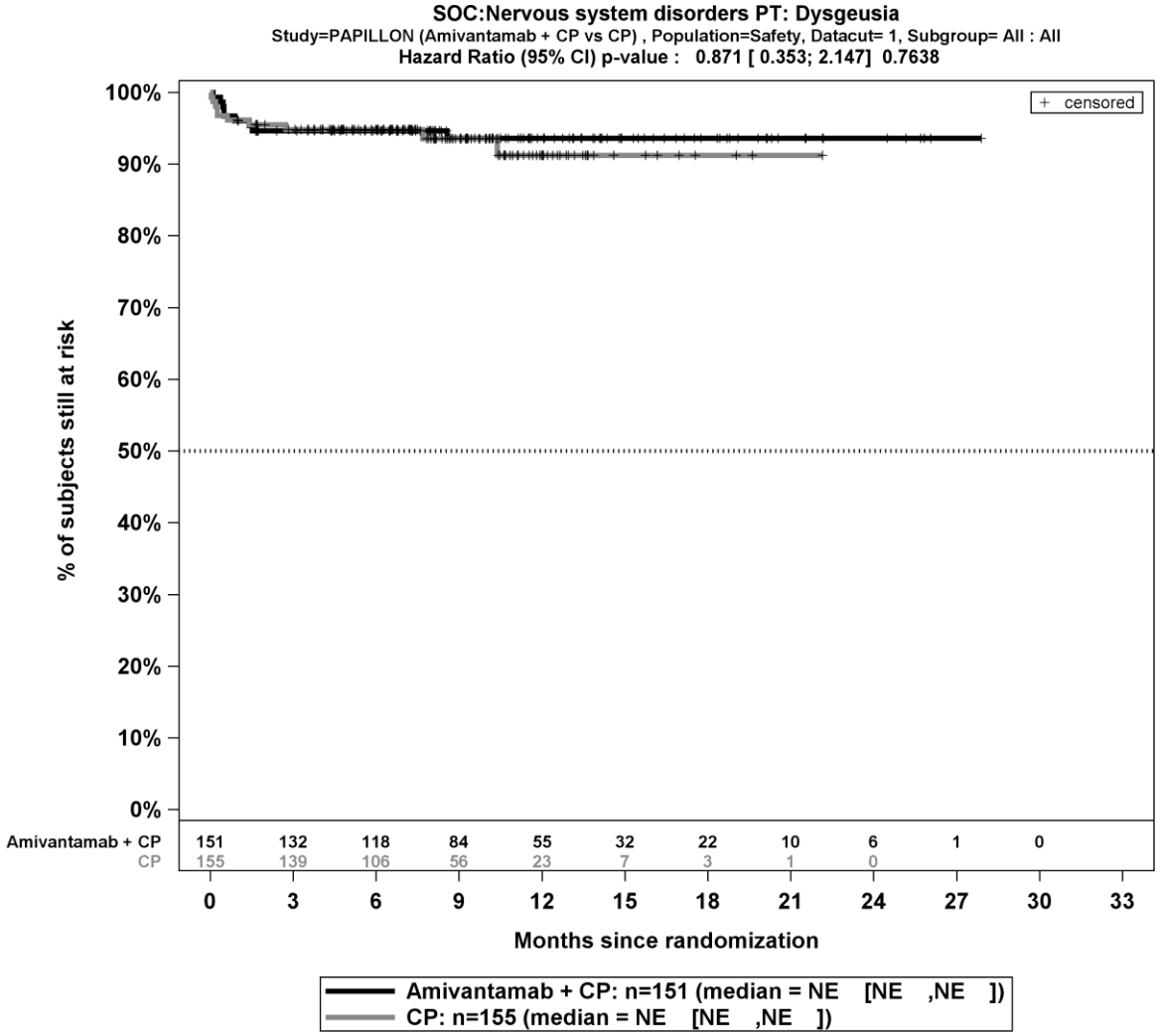
Anhang 4-I Abbildung 4-184: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Dyspnoe* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



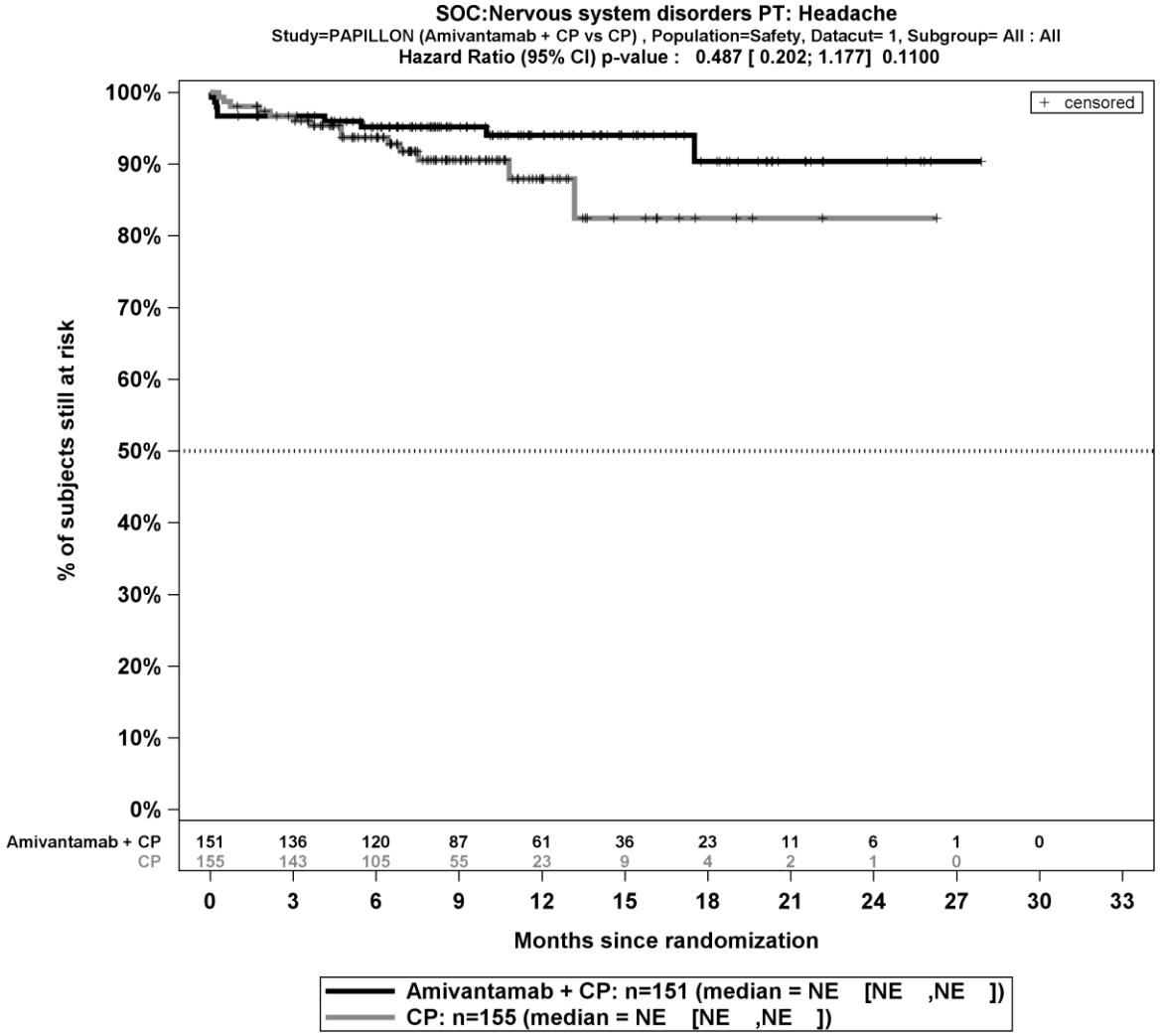
Anhang 4-I Abbildung 4-185: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Lungenembolie* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



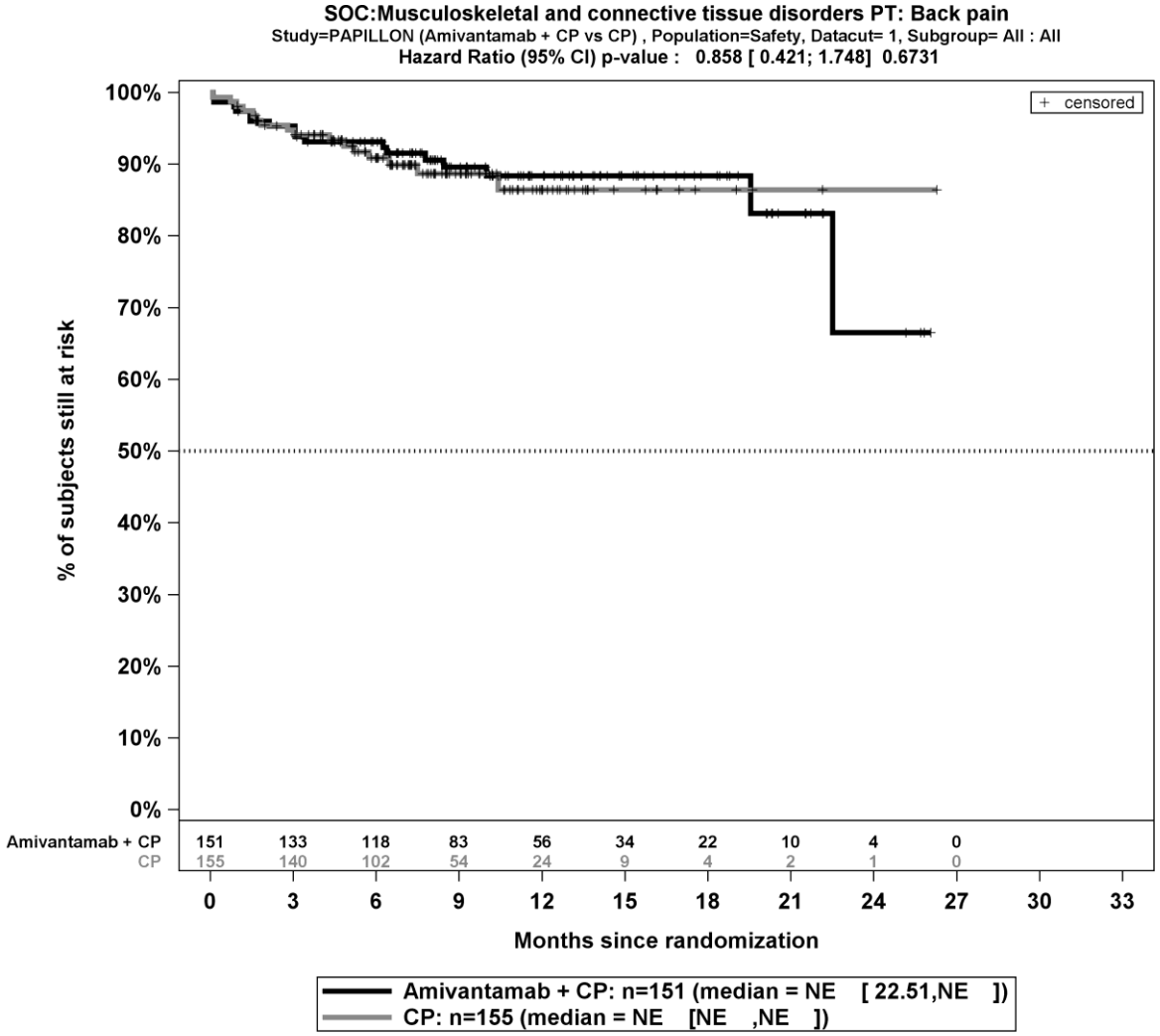
Anhang 4-I Abbildung 4-186: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schwindelgefühl* in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



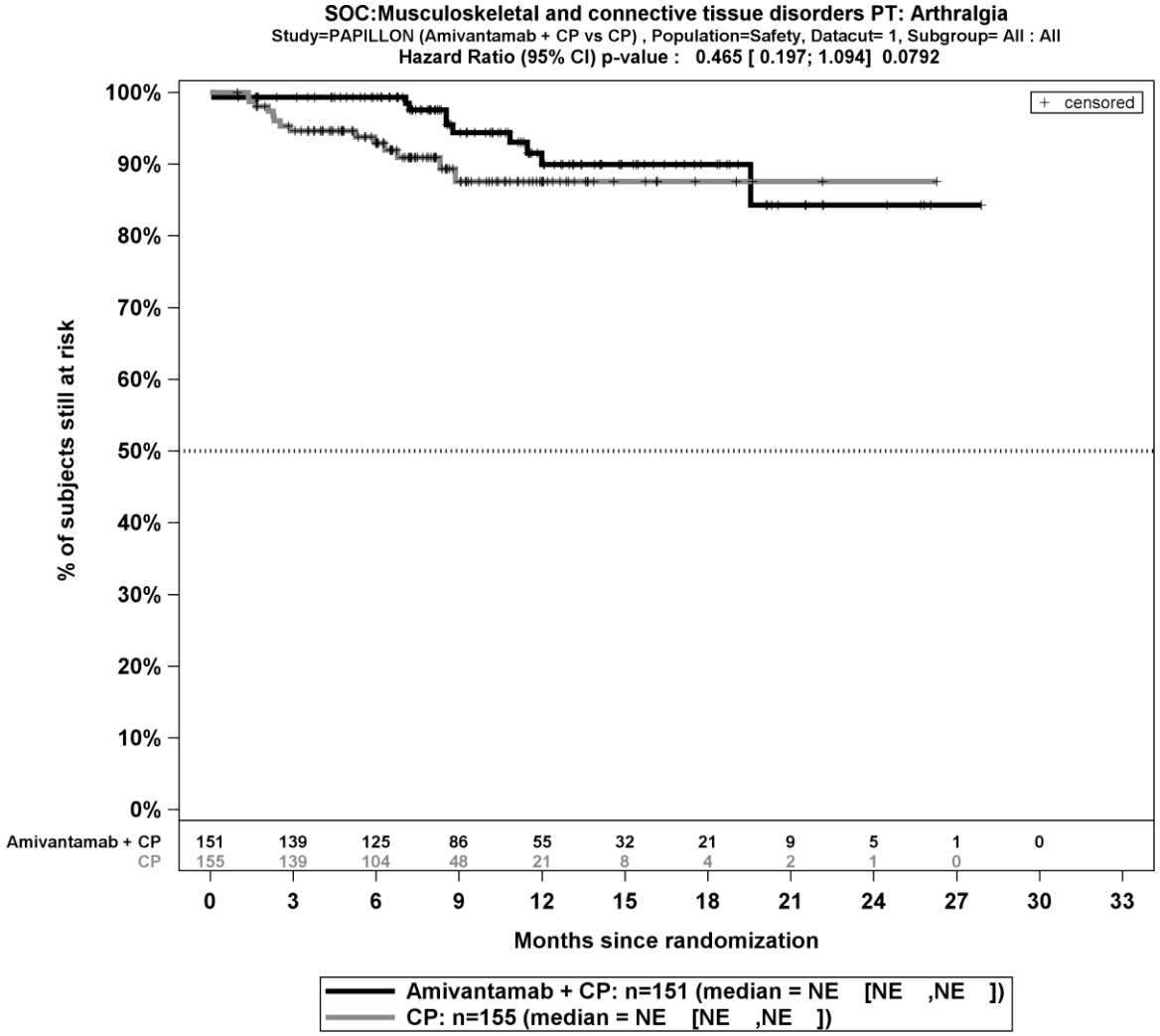
Anhang 4-I Abbildung 4-187: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Geschmacksstörung* in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



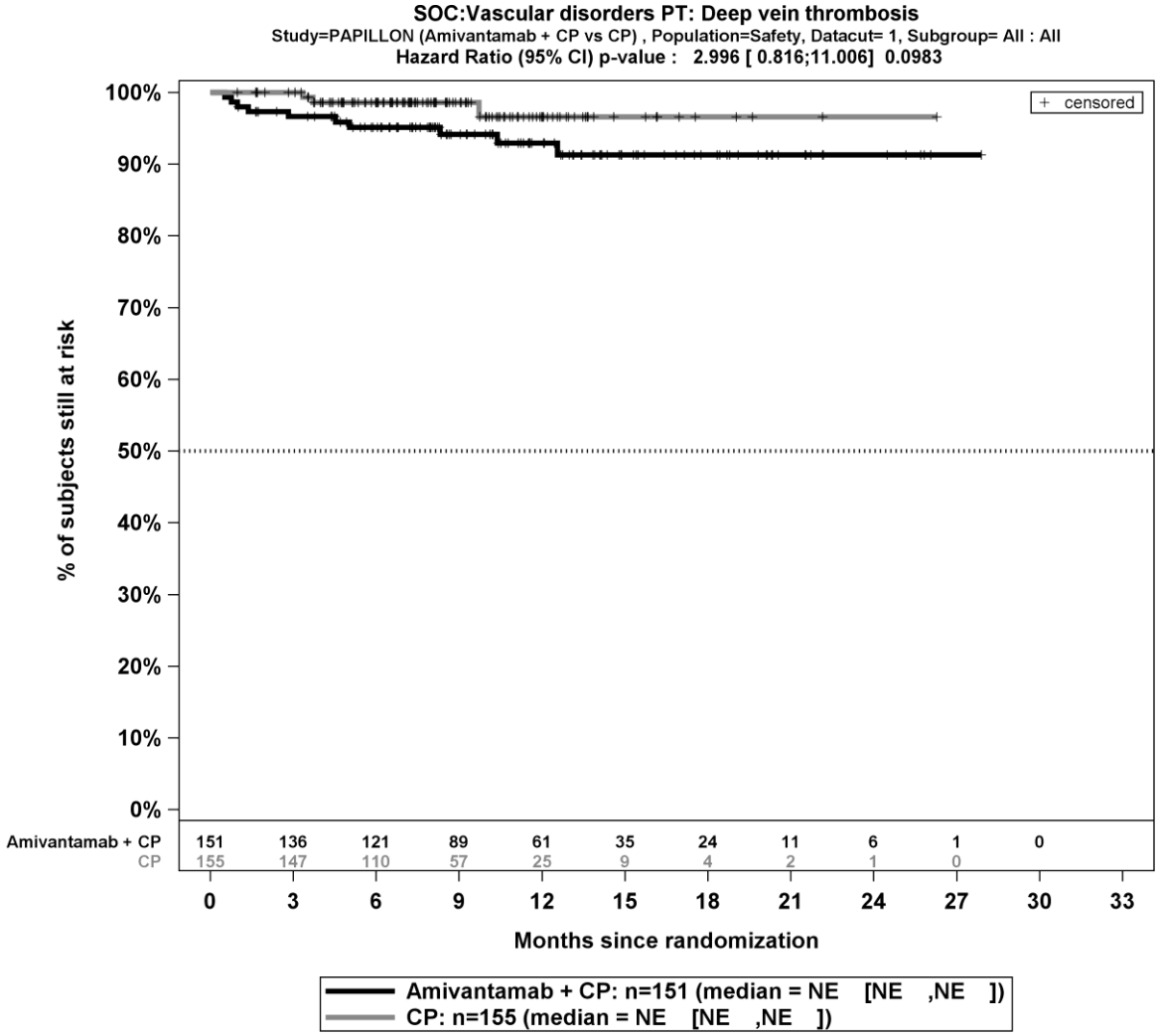
Anhang 4-I Abbildung 4-188: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Kopfschmerz* in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



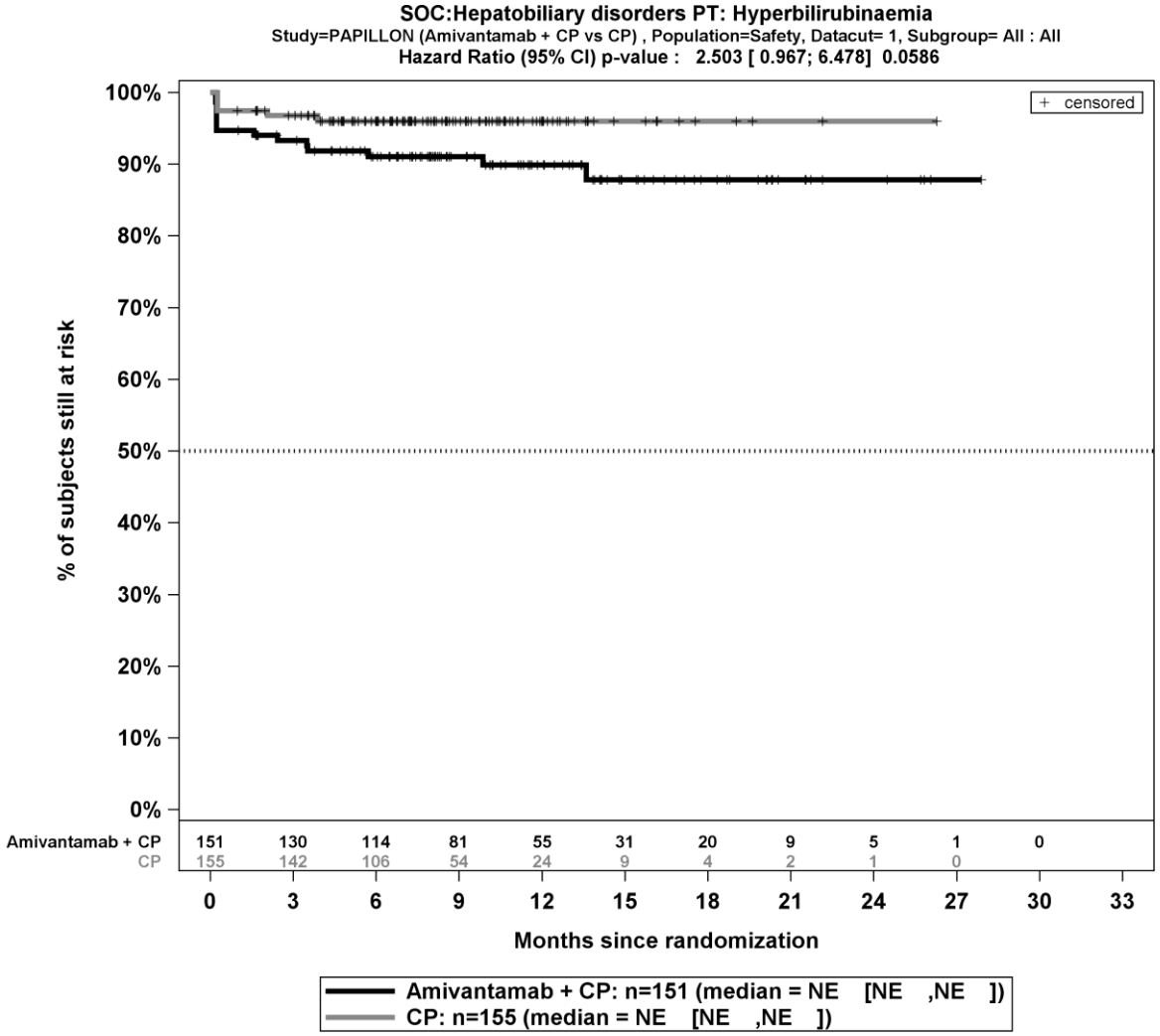
Anhang 4-I Abbildung 4-189: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Rückenschmerzen* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



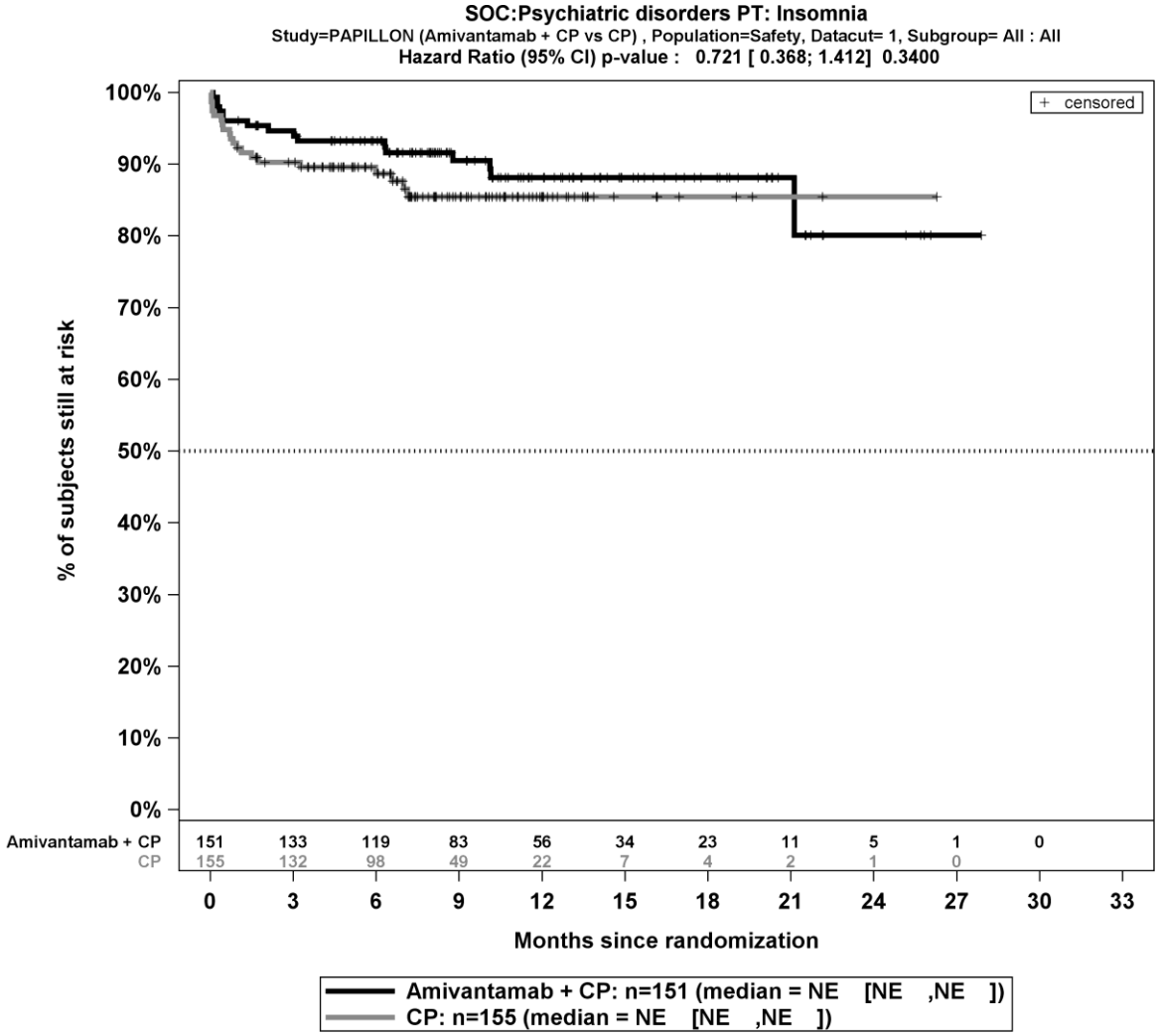
Anhang 4-I Abbildung 4-190: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Arthralgie* in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



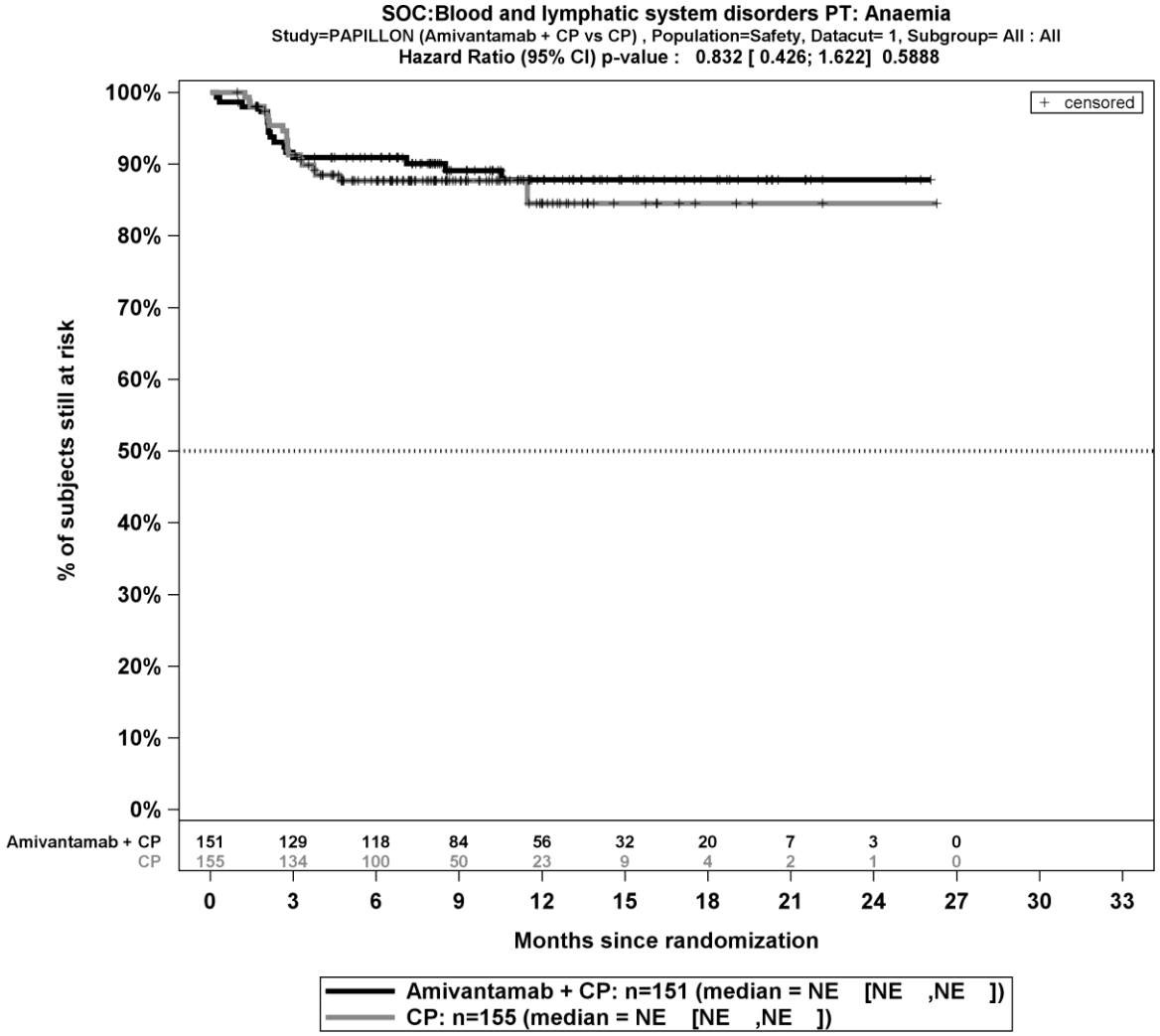
Anhang 4-I Abbildung 4-191: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Tiefe Venenthrombose* in der SOC *Gefäßerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



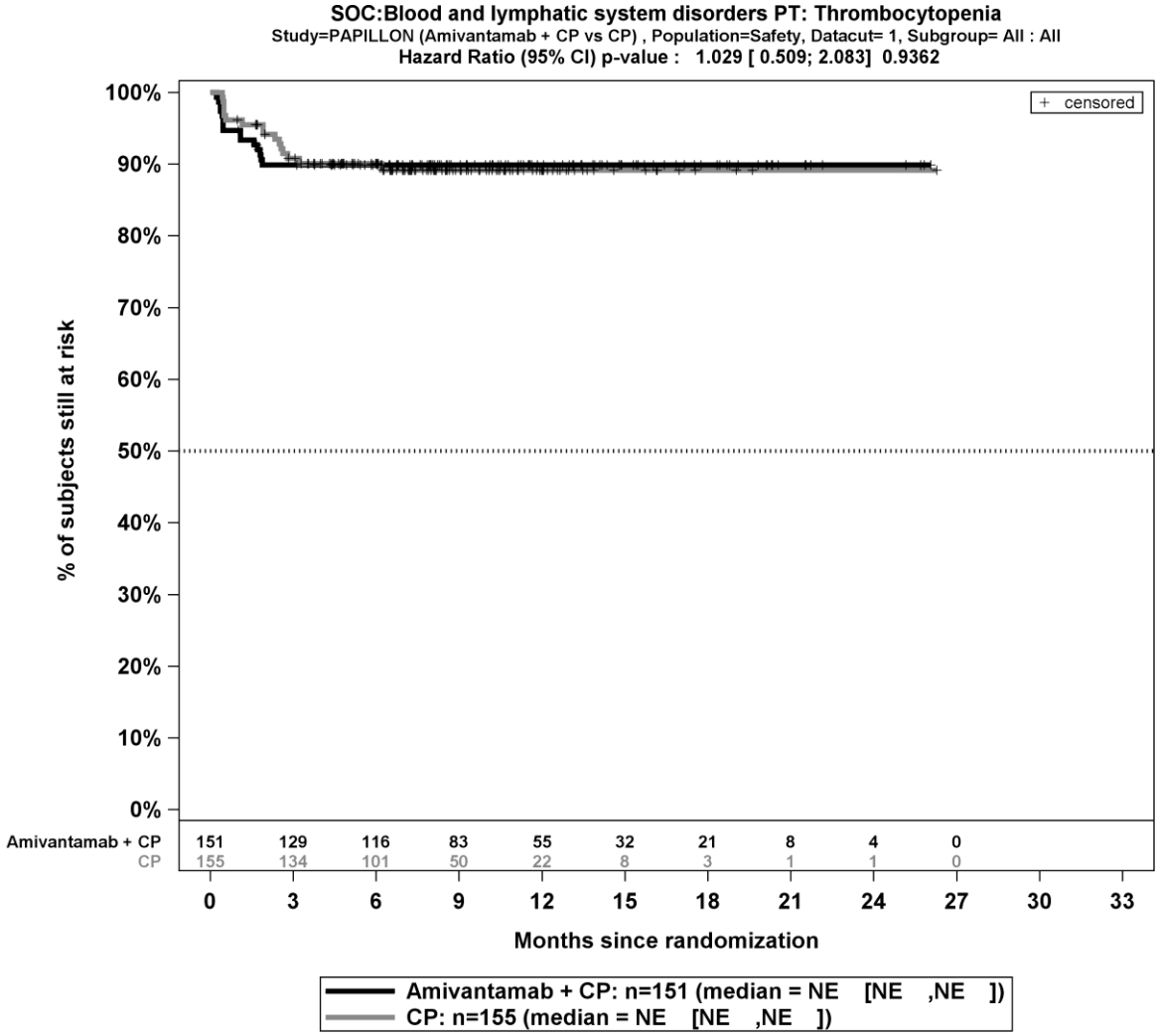
Anhang 4-I Abbildung 4-192: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyperbilirubinämie* in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



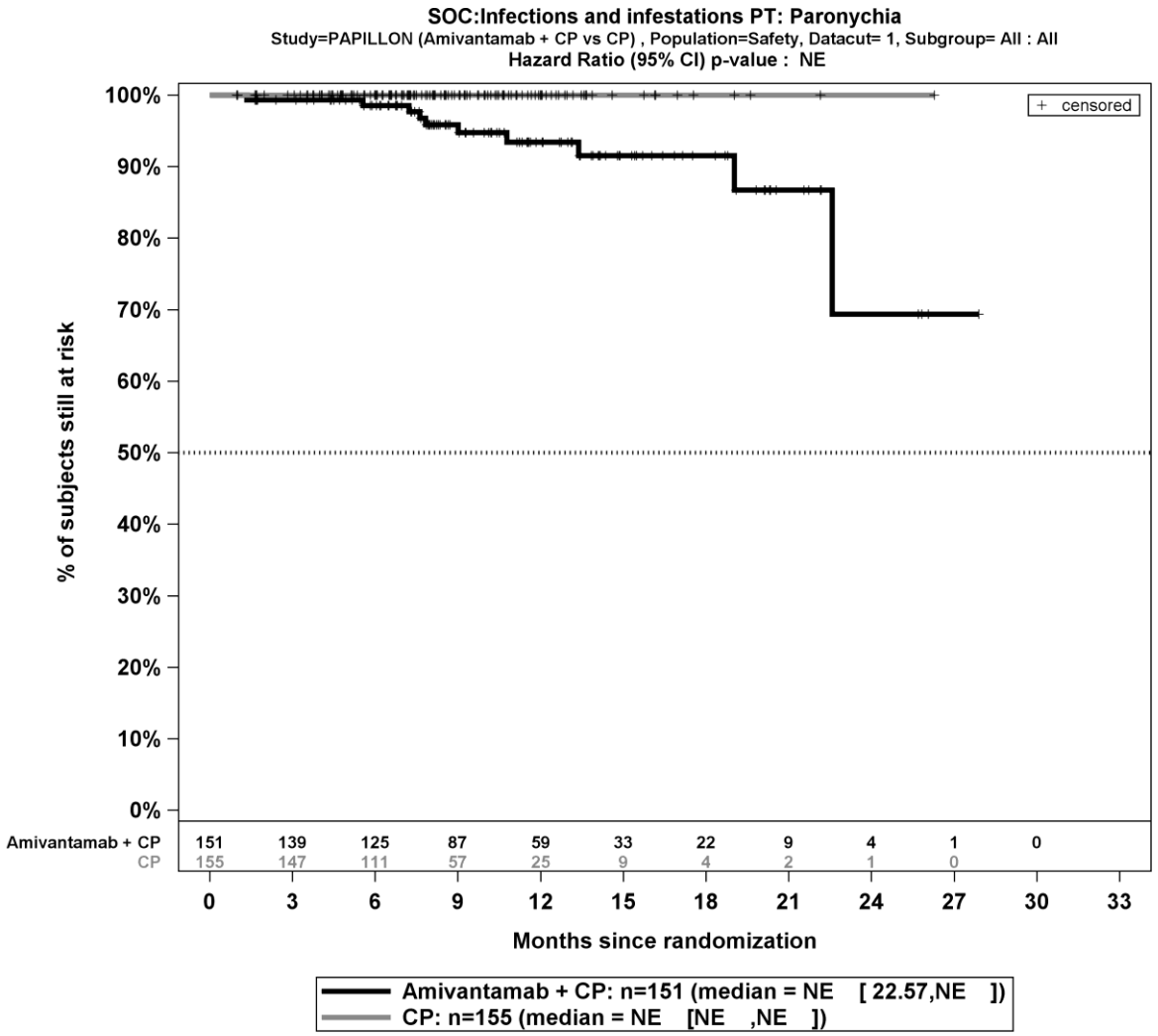
Anhang 4-I Abbildung 4-193: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schlaflosigkeit* in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



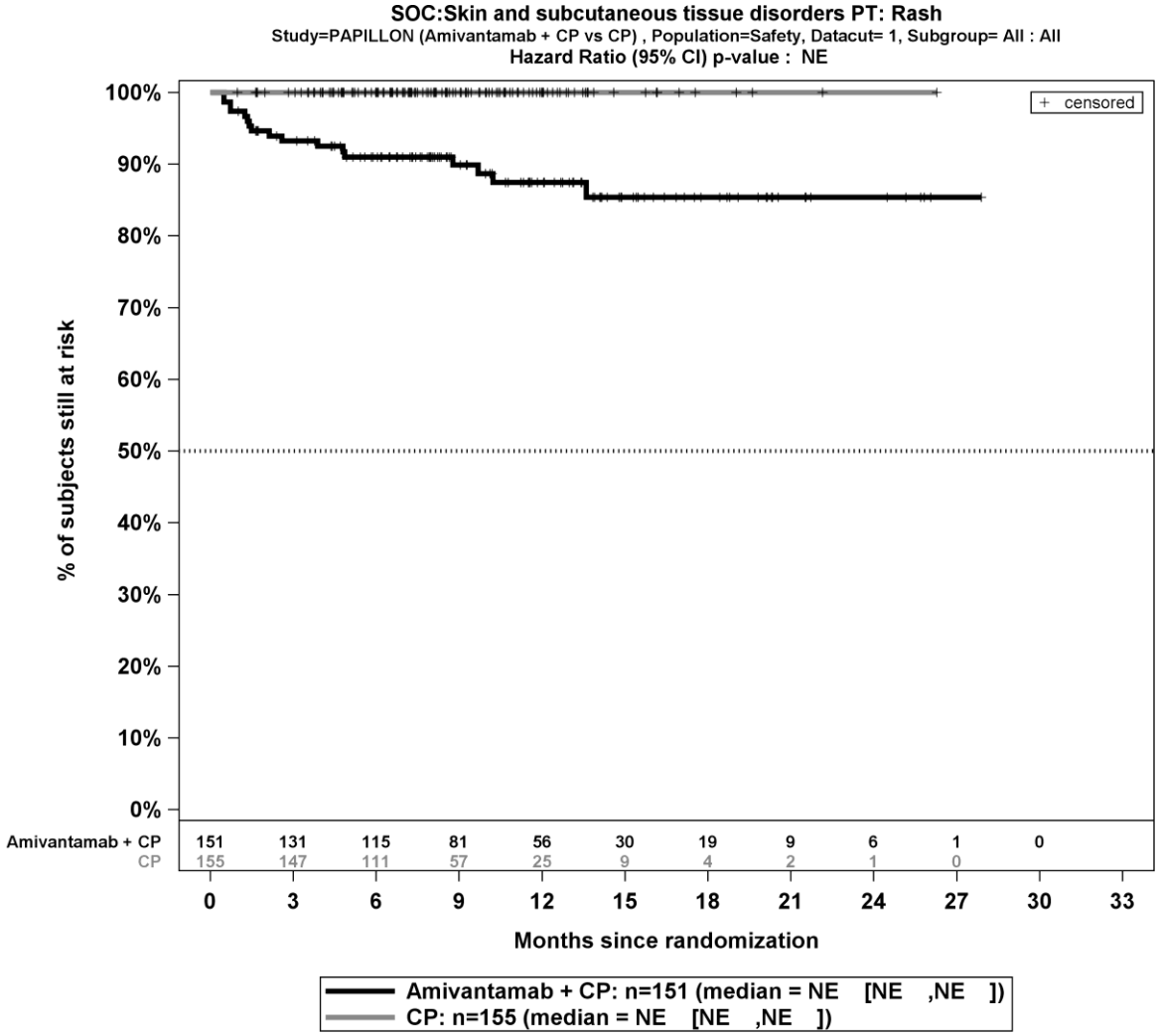
Anhang 4-I Abbildung 4-194: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* für die PT: *Anämie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



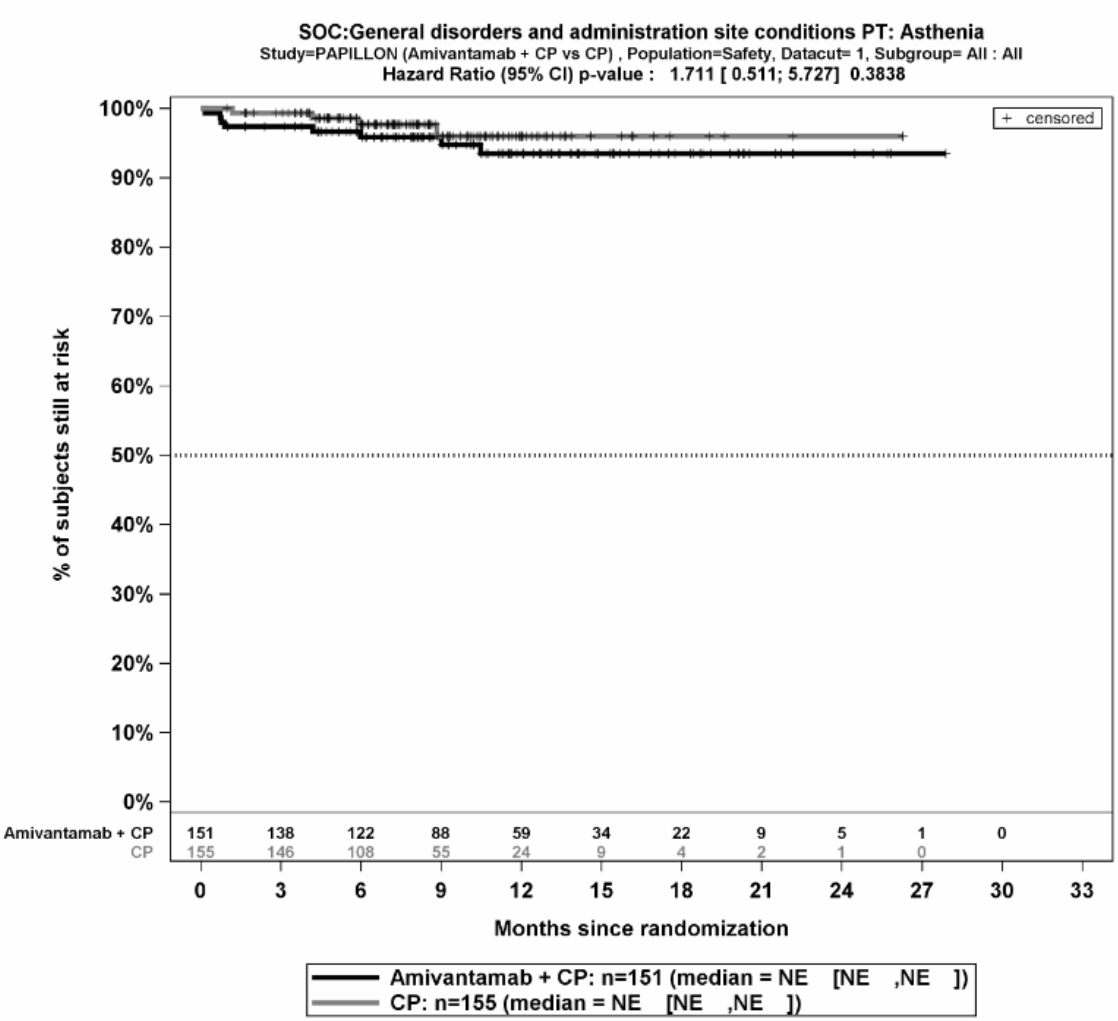
Anhang 4-I Abbildung 4-195: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* für die PT: *Thrombozytopenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Anhang 4-I Abbildung 4-196: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* für die PT: *Paronychie* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Anhang 4-I Abbildung 4-197: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* für die PT: *Ausschlag* in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Anhang 4-I Abbildung 4-198: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3* für die PT: *Asthenie* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt