

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Amivantamab (Rybrevant®)

Johnson & Johnson

Modul 4B

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (epidermal growth factor receptor, EGFR; nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI))

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	14
4.2.1 Fragestellung.....	14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	17
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	36
4.2.5.2.2 Eingeschlossene Endpunkte.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	37
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	38
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	39
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	43
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	46
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	47
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	49
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	52
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	52

4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	53
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	57
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	59
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	59
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	59
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ..	60
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	60
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	62
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	66
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	67
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	71
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	71
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	71
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	74
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	74
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	75
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	76
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	76
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	78
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	78
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	78
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	79
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	80
4.3.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	80
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	81
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	81
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	81
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	82
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	83
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	83
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	83
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	83
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	83
4.6	Referenzliste.....	85
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		87

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	96
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	101
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	103
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	128
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	132

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: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Amivantamab im Anwendungsgebiet.....	21
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Amivantamab im Teilanwendungsgebiet b1) für einen indirekten Vergleich.....	24
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel für einen indirekten Vergleich mit einem Brückenkomparator.....	26
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-17: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	58
Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	58
Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche.....	61
Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche.....	62

Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche	67
Tabelle 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche	68
Tabelle 4-23: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zVT	68
Tabelle 4-24: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und mit der zVT über den Brückenkomparator Carboplatin und Pemetrexed	70
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	71
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	72
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	72
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	73
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	73
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	75
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	76
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	76
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	79
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	79
Tabelle 4-36: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	82
Anhang 4-A1 Tabelle 4-37: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	88
Anhang 4-A1 Tabelle 4-38: Dokumentation der Recherche in Medline	88
Anhang 4-A1 Tabelle 4-39: Dokumentation der Recherche in Embase	89
Anhang 4-A2 Tabelle 4-40: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	90
Anhang 4-A2 Tabelle 4-41: Dokumentation der Recherche in Medline	91
Anhang 4-A2 Tabelle 4-42: Dokumentation der Recherche in Embase	92
Anhang 4-A2 Tabelle 4-43: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	92
Anhang 4-A2 Tabelle 4-44: Dokumentation der Recherche in Medline	93
Anhang 4-A2 Tabelle 4-45: Dokumentation der Recherche in Embase	94
Anhang 4-B1 Tabelle 4-46: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	96

Anhang 4-B1 Tabelle 4-47: Dokumentation der Recherche in EU-CTR	97
Anhang 4-B1 Tabelle 4-48: Dokumentation der Recherche in CTIS	97
Anhang 4-B2 Tabelle 4-49: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	98
Anhang 4-B2 Tabelle 4-50: Dokumentation der Recherche in EU-CTR	98
Anhang 4-B2 Tabelle 4-51: Dokumentation der Recherche in CTIS	98
Anhang 4-B2 Tabelle 4-52: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	99
Anhang 4-B2 Tabelle 4-53: Dokumentation der Recherche in EU-CTR	100
Anhang 4-B2 Tabelle 4-54: Dokumentation der Recherche in CTIS	100
Anhang 4-D1 Tabelle 4-55: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	103
Anhang 4-D1 Tabelle 4-56: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Anhang 4-D2 Tabelle 4-57: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Anhang 4-D2 Tabelle 4-58: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zVT	119
Anhang 4-E Tabelle 4-59: Studiendesign und -methodik für Studie MARIPOSA-2	129
Anhang 4-F Tabelle 4-60: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	133

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Einschränkung des Komparators.....	63
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel für einen indirekten Vergleich	65

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
CENTRAL	Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	WHO 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 (Rybrevant®) in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (epidermal growth factor receptor, EGFR) nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) bewertet werden.

Unter Berücksichtigung einer durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen einer Beratungsanforderung definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), sowie einer Anpassung des Anwendungsgebietes im Rahmen des Zulassungsprozesses leitet Johnson & Johnson folgende Teilanwendungsgebiete mit jeweils entsprechender zweckmäßigen Vergleichstherapie ab (1):

Teilpopulation a)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Osimertinib

Teilpopulation b1)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltete und die **keine** T790M Mutation aufweisen, oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltete; ECOG-PS 0-1

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel

Teilpopulation b2)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltete und die keine T790M Mutation aufweisen, oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltete; ECOG-PS 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

Im Rahmen einer initialen Beratungsanforderung (2020-B-014) mit Beratungsgespräch am 26.03.2020 definierte der G-BA im gegenständlichen Anwendungsgebiet unter anderem Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als zVT (2). Auf Grundlage der initial durch den G-BA definierten zVT und dem Stand der medizinischen Erkenntnisse startete im November 2021 (erster Patient gescreent) die Studie MARIPOSA-2. Die Studie vergleicht Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) gegenüber Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed allein (Arm B). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG-Performance Status (ECOG-PS) von 0-1.

In Folge der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum 13.12.2023 liegen daher keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor (1).

Datenquellen

Für die Informationsbeschaffung werden interne Datenbanken und Informationssysteme von Johnson & Johnson herangezogen. Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) werden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt, die durch Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und in den Studienergebnisdatenbanken des Clinical Data Suchportals der European Medicines Agency (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, früher: AMIS) ergänzt werden. Zusätzlich wird auf der Internetseite des G-BA gesucht.

Zur Beantwortung der Fragestellungen aus Teilanwendungsgebiet a) und Teilanwendungsgebiet b) liegt keine Evidenz für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber den durch den G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien vor. Aus diesem Grund wird zusätzlich zur systematischen Literaturrecherche (SLR) nach Randomized Controlled Trial (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auch eine SLR zur Identifizierung von Studien durchgeführt, die über einen Brückenkompator einen Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zVT ermöglichen würden.

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 4-1 und Tabelle 4-2. Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, die alle Einschlusskriterien erfüllen.

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

Nicht zutreffend, da keine Daten gegenüber der zVT vorliegen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Nicht zutreffend. Da keine Daten gegenüber der zVT vorliegen, kann der Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zVT nicht abgeleitet werden.

Die zulassungsbegründende Studie MARIPOSA-2 wurde, wie im Abschnitt 4.2.1 beschrieben, basierend auf einer frühen Beratung durch den G-BA geplant und durchgeführt. Es liegen daher Daten für den Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed mit der initial festgelegten zVT Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed im Anwendungsgebiet vor. Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung sind die Ausführungen zur Deckung des aktuell bestehenden therapeutischen Bedarfs in der Erkrankung durch Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zu entnehmen.

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 des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a SGB V die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (epidermal growth factor receptor, EGFR) nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).

Patientenpopulation

Das für die Fragestellung betrachtete Patientenkollektiv umfasst gemäß Fachinformation erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des EGFR nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI (3).

Intervention

Die in diesem Nutzendossier zu bewertende Intervention ist der bispezifische EGFR- und cMET-Antikörper Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed. Die dabei verabreichten Dosierungen der Einzelsubstanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Amivantamab beschriebenen Dosierungen (3).

Vergleichstherapie

Unter Berücksichtigung einer durch den G-BA im Rahmen einer Beratungsanforderung definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), sowie einer Anpassung des Anwendungsgebietes im Rahmen des Zulassungsprozesses leitet Johnson & Johnson folgende Teilanwendungsgebiete mit jeweils entsprechender zweckmäßigen Vergleichstherapie ab (1):

Teilpopulation a)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Osimertinib

Teilpopulation b1)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltete und die **keine** T790M Mutation aufweisen, oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltete; **ECOG-PS 0-1**

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel

Teilpopulation b2)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltete und die **keine** T790M Mutation aufweisen, oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltete; **ECOG-PS 2**

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

Im Rahmen einer initialen Beratungsanforderung (2020-B-014) mit Beratungsgespräch am 26.03.2020 definierte der G-BA im gegenständlichen Anwendungsgebiet unter anderem Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als zVT (2). Auf Grundlage der initial durch den G-BA definierten zVT und dem Stand der medizinischen Erkenntnisse startete im November 2021 (erster Patient gescreent) die Studie MARIPOSA-2. Die Studie MARIPOSA-2 vergleicht Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) gegenüber Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed allein (Arm B). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0-1.

In Folge der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum 13.12.2023 liegen daher keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor (1).

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

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (4) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit.

Für das vorliegende Nutzendossier liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird je Teilanwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 5. Kapitels, 1. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (4).

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 Fragestellungen gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die folgenden Kriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung werden für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien beschrieben. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie für die Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) befinden sich in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2.

Patientenpopulation

Die für die betrachteten Fragestellungen zu beurteilende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) beinhalten.

Intervention

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

Vergleichstherapie

Unter Berücksichtigung einer durch den G-BA im Rahmen einer Beratungsanforderung (Vorgangsnummer 2023-B-265) definierten zVT, sowie einer Anpassung des Anwendungsgebietes im Rahmen des Zulassungsprozesses leitet Johnson & Johnson folgende zVT ab (1):

Teilpopulation a)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Osimertinib

Teilpopulation b1)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die **keine** T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; **ECOG-PS 0-1**

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel

Teilpopulation b2)

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die **keine** T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; **ECOG-PS 2**

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

In Abschnitt 4.3.1.1.5 wird der vollständige Studienpool für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab im relevanten Anwendungsgebiet dargestellt. Die identifizierte Studie MARIPOSA-2 schließt nur Patienten ein, die dem Teilanwendungsgebiet b1) entsprechen. Die Selektion nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab in einer Population, bei der gemäß definiertem Teilanwendungsgebiet b2) ein ECOG-PS 2 festgestellt wurde, resultiert nicht in der Identifikation einer Studie. Insofern liegen nach der Selektion für das Teilanwendungsgebiet b) keine bewertungsrelevanten Daten vor, die zum Vergleich mit Daten zur entsprechenden benannten zVT herangezogen werden könnten. Daher werden in den folgenden Abschnitten der Informationsbeschaffung spezifische Suchen nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT für Teilanwendungsgebiet b1) beschrieben. Auf die Darstellung einer Suche für RCT mit Osimertinib (Teilanwendungsgebiet a) bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), mit Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder mit einer Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind) (Teilanwendungsgebiet b2) wird aufgrund des Fehlens einer entsprechenden zu vergleichenden Population auf der Seite der Intervention verzichtet.

Endpunkte

Laut § 35b Absatz (Abs.) 1 SGB V und 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sind zur Bewertung des Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben, OS), Morbidität (Symptome), Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein (4).

Da für das vorliegende Nutzendossier keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen, erfolgt entsprechend keine Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität von Endpunkten.

Studiendesign

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Studiendauer

Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Sprache

Es werden nur deutsch- oder englischsprachige Publikationen berücksichtigt.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Amivantamab im Anwendungsgebiet

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)	A1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Patientenpopulation mit der vorgegebenen zVT in den Teilanwendungsgebieten gemäß G-BA Beratungsgespräch am 13.12.2023 (1)
	Teilpopulationen		
	a nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die <u>eine T790M Mutation aufweisen</u>		
	b1 nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die <u>keine T790M Mutation aufweisen</u> oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1		
	b2 nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die <u>keine T790M Mutation aufweisen</u> oder nach Versagen einer vorherigen Therapie		

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2	
Intervention	E2	Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, Dosierung gemäß Fachinformation	A2 Intervention abweichend Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Amivantamab (3)
Vergleichstherapie	E3	Für die jeweilige Teilpopulation:	A3 Vergleichstherapie abweichend zVT in den Teilanwendungsgebieten gemäß G-BA Beratungsgespräch am 13.12.2023 (1)
	a	Osimertinib	
	b1	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel	
	b2	- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)	
Endpunkte	E4	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit 	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA (4)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Studiendesign	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) (4)
Studiendauer	E6 Jede Studiendauer	A6 Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikationstyp^a	E7 Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7 Reviews, Abstracts, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA
Studienstatus	E8 Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8 Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikations-sprache	E9 Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A9 Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials), TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, VerFO: Verfahrensordnung, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

In die Zulassungsstudie MARIPOSA-2 (vgl. 4.3.1.1.5) wurden nur Patienten, die mit einem TKI der dritten Generation vorbehandelt wurden und einen ECOG-Performance-Status von 0-1 aufweisen, eingeschlossen. Somit liegen nur für das Teilanwendungsgebiet b1) Daten vor. Daher wird zusätzlich eine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ohne Einschränkung auf eine Vergleichstherapie im Teilanwendungsgebiet b1) durchgeführt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Amivantamab im Teilanwendungsgebiet b1) für einen indirekten Vergleich

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1 Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-(TKI der ersten oder zweiten Generation und die <u>keine T790M Mutation aufweisen</u> oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1	A.1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Patientenpopulation mit der vorgegebenen zVT in den Teilanwendungsgebieten gemäß G-BA Beratungsgespräch am 13.12.2023 (1)
Intervention	E2 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, Dosierung gemäß Fachinformation	A2 Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Amivantamab (3)
Vergleichstherapie	E3 Keine Einschränkung	A3 -	Identifizierung eines potenziellen gemeinsamen Brückenkomparators
Endpunkte	E4 Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit 	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA (4)
Studiendesign	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) (4)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Studiendauer	E6	Jede Studiendauer	A6	Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikationstyp^a	E7	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7	Reviews, Abstracts, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA
Studienstatus	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikations-sprache	E9	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
<p>a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.</p> <p>Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials), TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, VerfO: Verfahrensordnung, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>					

In die identifizierte Studie MARIPOSA-2 (vgl. 4.3.1.1.5) wurden nur Patienten, die mit einem TKI der dritten Generation vorbehandelt wurden und einen ECOG-Performance Status von 0-1 aufweisen, eingeschlossen. Somit liegen nur für das Teilanwendungsgebiet b1) Daten vor. Daher wird die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Carboplatin und Pemetrexed für die vom G-BA für Teilanwendungsgebiet b1) benannte zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt.

Suche nach Studien mit der zVT für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Carboplatin und Pemetrexed im Teilanwendungsgebiet b1)

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel für einen indirekten Vergleich mit einem Brückenkomparator

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation, ECOG-PS 0-1	A.1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Patientenpopulation mit der vorgegebenen zVT im Teilanwendungsgebiet a) gemäß G-BA Beratungsgespräch am 13.12.2023 (1)
Intervention	E2 zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch für Teilanwendungsgebiet b1: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel	A2 Intervention abweichend	Suche nach Studien mit der zVT für einen Vergleich mit Individualdaten
Vergleichstherapie	E3 Carboplatin und Pemetrexed	A3 Vergleichstherapie abweichend	Suche nach Studien, die einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator ermöglichen
Endpunkte	E4 Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit 	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 Verfo des G-BA (4)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Studiendesign	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) (4)
Studiendauer	E6 Jede Studiendauer	A6 Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikationstyp^a	E7 Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7 Reviews, Abstracts, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA
Studienstatus	E8 Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8 Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikations-sprache	E9 Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A9 Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
<p>a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.</p> <p>Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials), VerfO: Verfahrensordnung, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (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 Publikationen werden systematische bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt. Diese erfolgen für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellungen.

Für die Recherchen wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane CENTRAL nach relevanten Treffern gesucht.

Die Suchstrategien sind gemäß dem PICO-Schema jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention und Studientyp aufgebaut und werden dabei an die jeweilige Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suchen hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien werden der validierte und im IQWiG-Methodenpapier 7.0 (IQWiG) (5) empfohlene Wong-Filter sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (6, 7). Die im Cochrane CENTRAL gefundenen Treffer werden bezüglich des Studientyps nicht eingegrenzt.

Die relevanten Publikationen wurden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert. Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die detaillierten Suchstrategien sind separat für die jeweilige Datenbank 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/arsneimittel-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.

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurden am 27.11.2024 Recherchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zur Intervention Amivantamab indikationsunabhängig in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS durchgeführt. Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) verzichtet werden (8).

Im Arzneimittel-Informationssystem AMIS und auf dem Clinical Data Suchportal der EMA erfolgte die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Zur Identifizierung von Studien zur Darstellung von indirekten Vergleichen wurde mit Begriffen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und jeweiligen Synonymen der Wirkstoffe gesucht. Die detaillierten Suchstrategien sind für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dokumentiert. Gemäß der Anleitung in Abschnitt 4.2.3.3 ist eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategien für das Clinical Data Suchportal der EMA und für AMIce nicht erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 13.12.2024). Als Suchbegriffe werden die bereits in der Studienregister-Recherche identifizierten Studien MARIPOSA-2 und ATLAS mit deren Namen und entsprechenden Studienkürzeln verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgte wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben, die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Ggf. relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-7 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 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 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 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. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

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.

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

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.

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.

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

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

4.2.5.2.2 Eingeschlossene Endpunkte

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. 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.

Nicht zutreffend.

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.

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.

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. Prüfer für nicht adjustierte indirekte Vergleiche sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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, Lüthmann D, Boukhemair 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, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MARIPOSA-2 (NCT04988295)	ja	ja	laufend	Studiendauer: Ereignisgesteuert Datenschnitte: <u>1. Datenschnitt:</u> 10. Juli 2023 <u>Tag-120</u> <u>Sicherheitsdatenschnitt:</u> 13. Oktober 2023 <u>2. Datenschnitt:</u> 26. April 2024	Arm C: Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed <u>Weitere Arme</u> Arm A: Amivantamab in Kombination mit Lazertinib und Carboplatin und Pemetrexed Arm B: Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed

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

Die Angaben aus Tabelle 4-4 entsprechen dem Stand vom 27.11.2024.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MARIPOSA-2 (NCT04988295)	Kein Vergleich gegenüber den für die Teilpopulationen a) und b1) und b2) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

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.

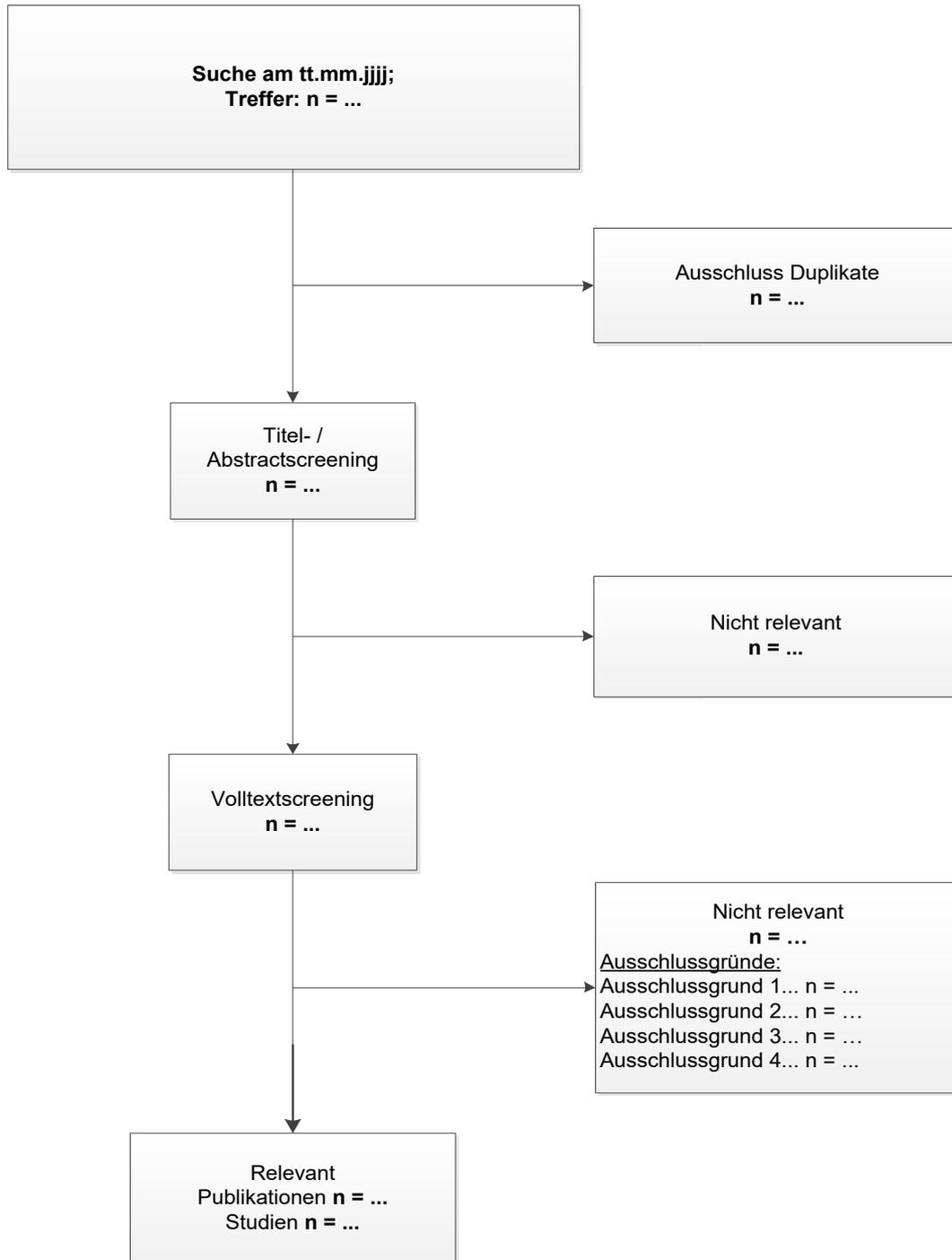


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

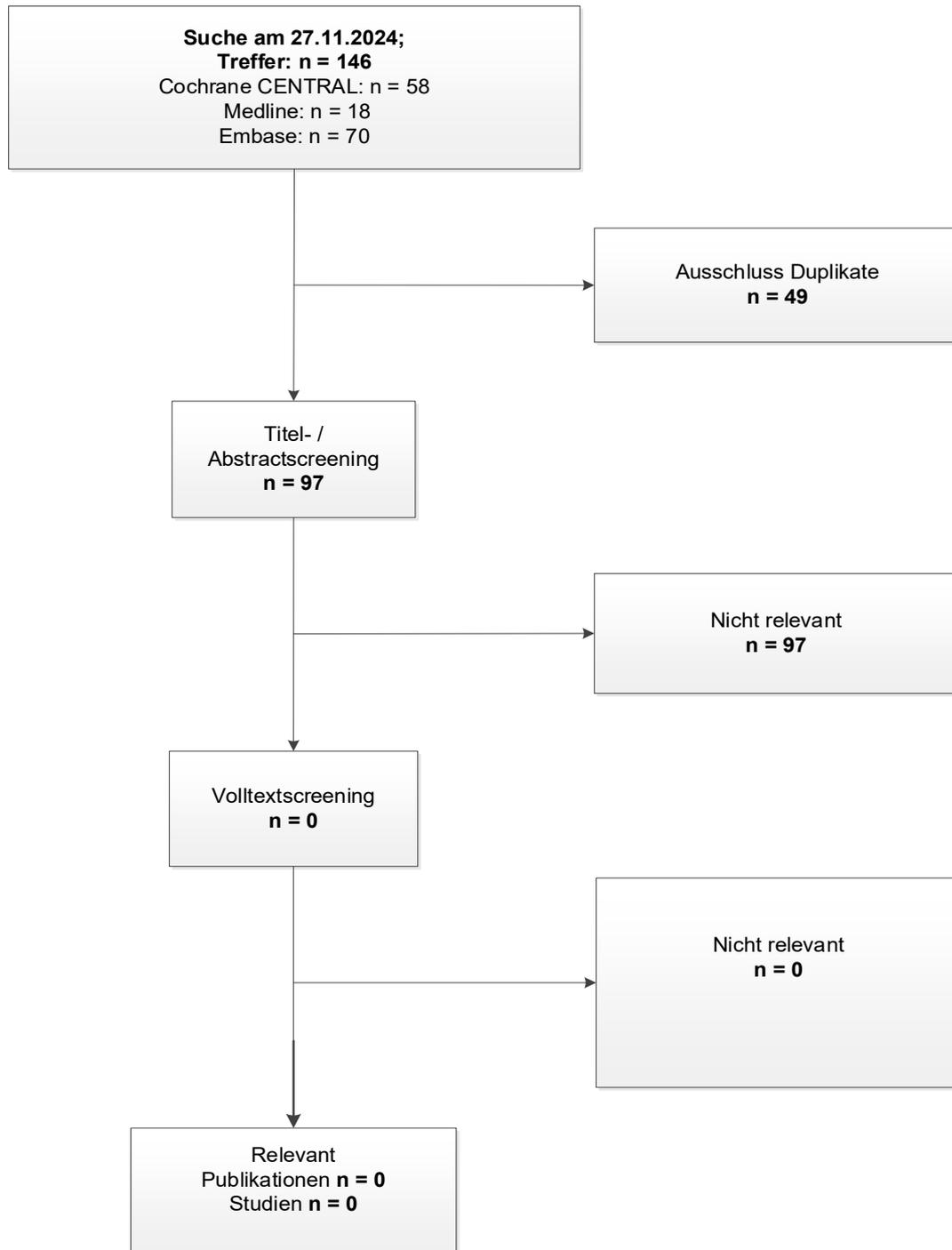


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 RCT 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).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden alle 97 Publikationen für die Bewertung im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Im Ergebnis entspricht keine Publikation den vorgegebenen Anforderungen.

Die Publikation zur zulassungsbegründenden Studie MARIPOSA-2 (9) wird ausgeschlossen, weil hier keine Teilpopulation mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher untersucht wurde.

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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
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 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 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](http://www.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 den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP verzichtet werden (8).

Die Studienregistersuche nach RCT mit Amivantamab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt keine relevante Studie.

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 4-4) 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Nicht zutreffend.

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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, abweichende Vergleichstherapie(n)						
MARIPOSA-2	ja	ja	nein	ja (10)	ja (11, 12)	ja (9)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-9: 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
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.				

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.

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

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 4-12: 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			
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

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 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

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 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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.

Tabelle 4-17: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-18 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.

Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.						
k.A.: keine Angabe.						

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.

Nicht zutreffend.

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).

Da keine RCT für einen direkten Vergleich identifiziert werden konnten, entfällt diese Liste.

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

Aufgrund des Fehlens von direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab auf Basis der zulassungs begründenden Studie MARIPOSA-2 ein indirekter Vergleich in Betracht gezogen. Das Resultat der SLR und eine Bewertung hinsichtlich der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs gemäß den Kriterien des Methodenpapiers Version 7.0 des IQWiG (5) ist den nachfolgenden Abschnitten zu entnehmen.

4.3.2.1.1.1 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 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MARIPOSA-2 (NCT04988295)	ja	ja	laufend	Studiendauer: Ereignisgesteuert Datenschnitte: <u>1. Datenschnitt:</u> 10. Juli 2023 <u>Tag 120-Sicherheitsdatenschnitt:</u> 13. Oktober 2023 <u>2. Datenschnitt:</u> 26. April 2024	Arm C: Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed <u>Weitere Arme</u> Arm A: Amivantamab in Kombination mit Lazertinib und Carboplatin und Pemetrexed Arm B: Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben aus Tabelle 4-19 wurden am 27.11.2024 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie für einen indirekten Vergleich
MARIPOSA-2	Es liegen keine Daten einer Studie vor, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können.

4.3.2.1.1.2 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.

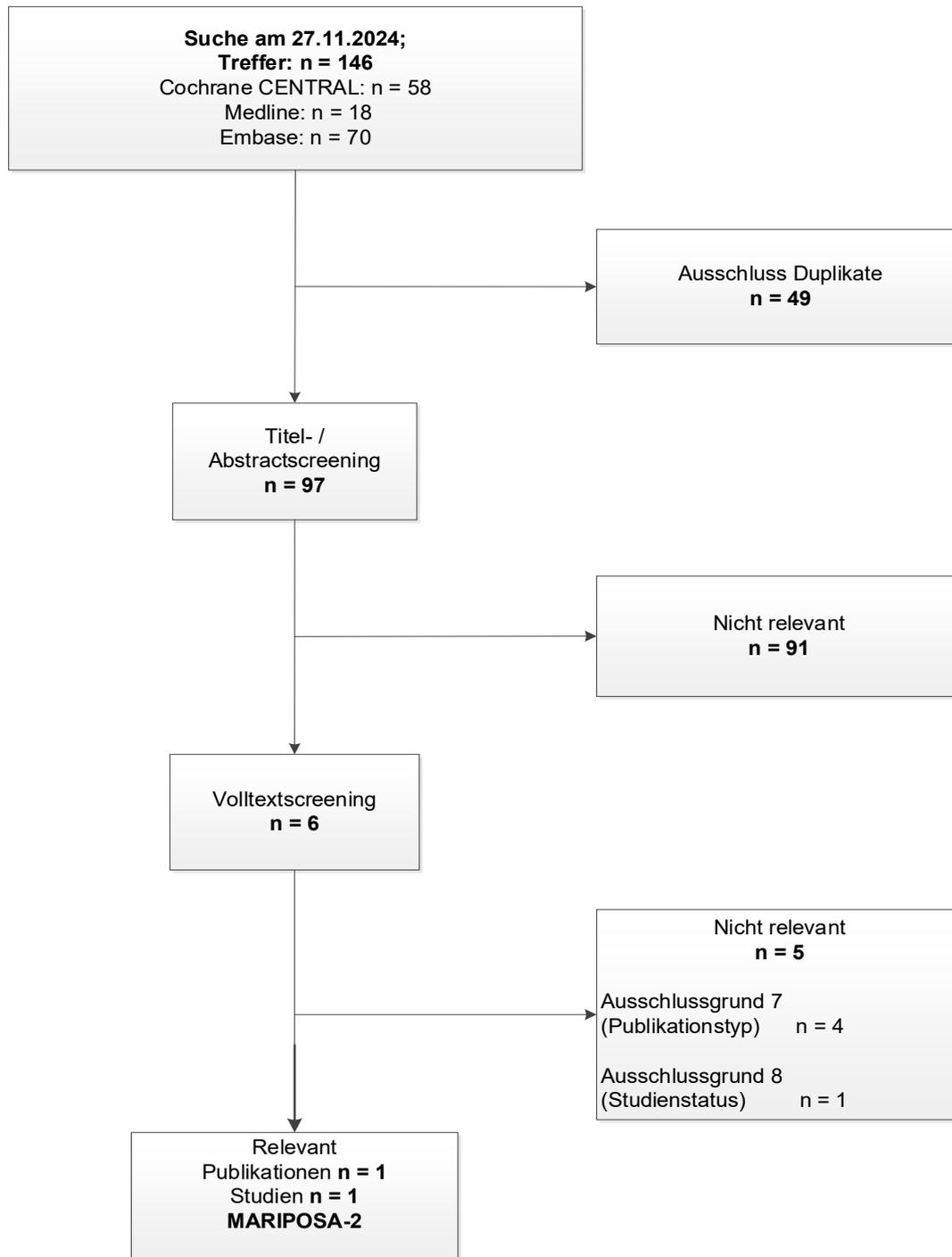
Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Einschränkung des Komparators

Die bibliografische Literaturrecherche am 27.11.2024 erzielt insgesamt 146 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=49) werden Titel und Abstract der verbleibenden 97 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.1 gesichtet. Auf Titel-/Abstract-Ebene wird eine Publikation eingeschlossen. Von den 6 gescreenten Volltexten ist 1 Publikation relevant, die Ergebnisse der Studie MARIPOSA-2 berichtet (9).

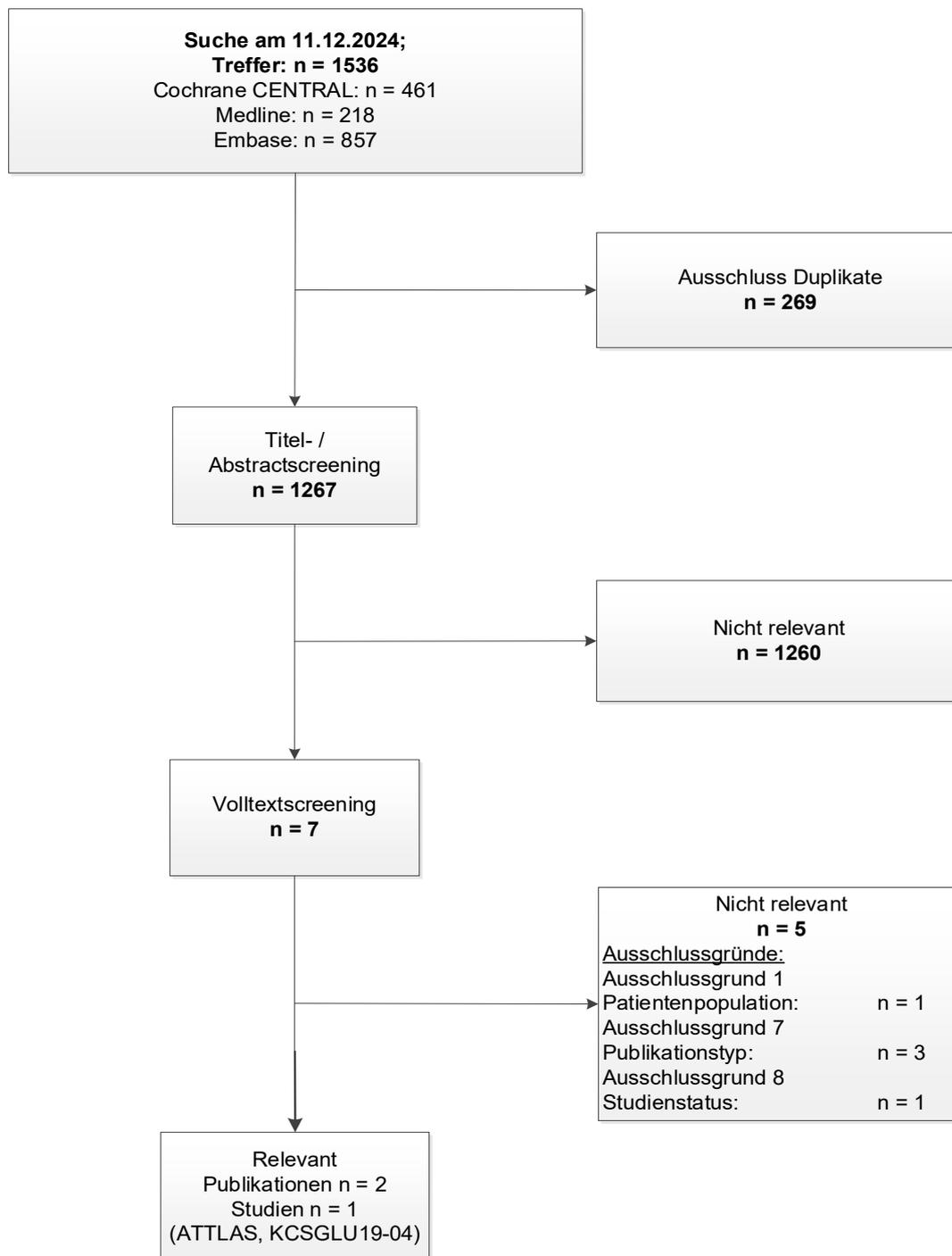
Suche nach der Vergleichstherapie

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel für einen indirekten Vergleich

Die bibliografische Literaturrecherche am 11.12.2024 erzielt insgesamt 1536 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=269) werden Titel und Abstract der verbleibenden 1267 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.1 gesichtet. Auf Titel- /Abstract-Ebene werden 1260 Publikationen ausgeschlossen. Von den 7 gescreenten Volltexten sind 2 Publikationen relevant, die Ergebnisse der Studie ATTLAS berichten, davon ein Erratum zur Primärpublikation (13, 14).

4.3.2.1.1.3 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 4-19) 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.

Um relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel für einen indirekten Vergleich im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu identifizieren, erfolgte eine Suche in Studienregistern Die detaillierten Suchstrategien sind für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dokumentiert. Gemäß der Anleitung in Abschnitt 4.2.3.3 ist eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategien für das Clinical Data Suchportal der EMA und für AMIce nicht erforderlich. Das Resultat der Recherche ist nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche				
MARIPOSA-2 (NCT04988295)	Clinicaltrials.gov: NCT04988295 (11) EudraCT 2021-001825-33 (12)	ja	ja	laufend
Suche nach RCT mit der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel für indirekte Vergleiche				
ATLAS (KCSG-LU19-04, NCT03991403)	Clinicaltrials.gov: NCT03991403 (15)	nein	ja	abgeschlossen
<p>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.</p> <p>Abkürzungen: EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials, NCT: National Clinical Trial, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials)</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 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 4-21 entsprechen dem Stand vom 27.11.2024 bzw. 11.12.2024.

Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Studienregistern erfolgt in Anhang 4-D.

4.3.2.1.1.4 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 4-19) 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 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

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)
MARIPOSA-2 (NCT04988295)	Nicht identifiziert.	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials)				

Tabelle 4-23: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zVT

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)
ATTLAS (KCSG-LU19-04, NCT03991403)	Nicht identifiziert.	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 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 4-22 entsprechen dem Stand vom 06.12.2024.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

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

Tabelle 4-24: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und mit der zVT über den Brückenkomparator Carboplatin und Pemetrexed

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, abweichende Vergleichstherapie(n)						
MARIPOSA-2	ja	ja	nein	ja (10)	ja (11, 15)	ja (9)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) gegenüber dem Brückenkomparator Carboplatin und Pemetrexed						
ATLAS (KCSG-LU19-04, NCT03991403)	nein	nein	ja	nein	ja (15)	ja (13)
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Da für die identifizierte RCT ATLAS mit der für Teilanwendungsgebiet b1) definierten zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel keine patientenindividuellen Daten vorliegen, kann ein indirekter adjustierter Vergleich nicht durchgeführt werden. Das Ausfüllen von Abschnitt 4.3.2.1.2 zur Charakterisierung der Studien für indirekte Vergleiche entfällt aus diesem Grund.

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, weil keine für einen indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert wird.

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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nicht zutreffend.				

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 4-26: 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, weil keine für einen indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert wird.

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

Tabelle 4-27: 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 4-28: 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, weil keine für einen indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert wird.

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 4-29: 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, weil keine für einen indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert wird.

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, weil keine für einen indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert wird.

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, weil keine für einen indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert wird.

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, weil keine für einen indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert wird.

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 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 4-30: 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 4-31: 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
Nicht zutreffend.					

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 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

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 4-33: 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>
Nicht zutreffend				

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 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

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 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

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.

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

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.

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

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 4-36: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen	Nicht belegt.
Teilpopulation b1) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1	Nicht belegt.
Teilpopulation b2) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2	Nicht belegt.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-265. Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen.* 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-014.* 2020.
3. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024].* 2024.
4. 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 20. Juni 2024; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.08.2024 B4; in Kraft getreten am 29. August 2024.* 2024.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023.* 2023.
6. 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.*
7. 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.
8. 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/>.
9. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. *Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study.* *Ann Oncol.* 2024;35(1):77-90.
10. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol. 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. MARIPOSA-2.* 2021.
11. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination With Platinum-Based Chemotherapy Compared With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non- Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure (MARIPOSA-2), NCT04988295 2024 [04.12.2024].* <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988295>.

12. Janssen-Cilag International NV. *EU Clinical Trials Register: 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* 2024 [12.12.2024]. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001825-33/DE>.
13. Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim BY, Lee YG, et al. *Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR- or ALK-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04)*. *J Clin Oncol.* 2024;42(11):1241-51.
14. *Erratum: Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR- or ALK-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04)*. *J Clin Oncol.* 2024;42(22):2725.
15. Samsung Medical Center. *ClinicalTrials.gov: Study of Atezolizumab Combination Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in EGFR Mutation or ALK Translocation NSCLC* 2023 [11.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03991403>.

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 4-37: 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 4-38: 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 (6) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7)	
#	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

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

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 (6) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7)	
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 4-39: Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE 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 (7)	
#	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.rm.	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

Datenbankname	EMBASE 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 (7)	
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

Suche mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Teilanwendungsgebiet b1)

Anhang 4-A2 Tabelle 4-40: 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-A2 Tabelle 4-41: 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 (6) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7)	
#	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-A2 Tabelle 4-42: Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE 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 (7)	
#	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

Suche nach Studien mit der zVT für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Carboplatin und Pemetrexed im Teilanwendungsgebiet b1)

Anhang 4-A2 Tabelle 4-43: Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.12.2024	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	atezolizumab.mp.	1659
2	tecentriq*.mp.	131
3	(MPDL3280a or MPDL 3280a).mp.	122
4	(RG7446 or RG 7446).mp	0
5	(ro5541267 or ro 5541267).mp.	106

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

6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1678
7	exp Bevacizumab/	3142
8	(bevacizumab or avastin).mp.	8180
9	mvasi.mp.	6
10	(bat1706 or bat 1706).mp.	13
11	(bcd021 or bcd 021).mp.	7
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	8181
13	6 and 12	473
14	remove duplicates from 13	461

Anhang 4-A2 Tabelle 4-44: 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 1946 to December 10, 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.12.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2024 (6) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	atezolizumab.mp.	4039
2	tecentriq*.mp.	56
3	(MPDL3280a or MPDL 3280a).mp.	42
4	(RG7446 or RG 7446).mp.	2
5	(ro5541267 or ro 5541267).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4067
7	exp Bevacizumab/	15260
8	(bevacizumab or avastin).mp.	25060
9	mvasi.mp.	15
10	(bat1706 or bat 1706).mp.	4
11	(bcd021 or bcd 021).mp.	2
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	25061
13	6 and 12	1201
14	exp randomized controlled trial/	629816
15	controlled clinical trial.pt.	95652
16	randomized.ab.	671978
17	placebo.ab.	254339
18	clinical trials as topic.sh.	204019

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

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) 1946 to 1946 to December 10, 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.12.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2024 (6) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7)	
19	randomly.ab.	448546
20	trial.ti.	324621
21	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1648202
22	exp animals/ not humans.sh.	5288140
23	21 not 22	1519123
24	randomized controlled trial.pt.	628126
25	randomized.mp.	1106350
26	placebo*.mp.	277212
27	24 or 25 or 26	1191055
28	13 and 23	207
29	13 and 27	184
30	28 or 29	219
24	remove duplicates from 30	218

Anhang 4-A2 Tabelle 4-45: Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE 1974 TO 2024 DECEMBER 10	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.12.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp atezolizumab/	19685
2	atezolizumab.mp.	20451
3	tecentriq*.mp.	534
4	(MPDL3280a or MPDL 3280a).mp.	602
5	(RG7446 or RG 7446).mp.	39
6	(ro5541267 or ro 5541267).mp.	4
7	1380723-44-3.rn.	19397
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	20774
9	exp Bevacizumab/	81056

Datenbankname	EMBASE 1974 TO 2024 DECEMBER 10	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.12.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7)	
10	(bevacizumab or avastin or mvasi).mp.	83723
11	(bat1706 or bat 1706).mp.	12
12	(bcd021 or bcd 021).mp.	17
13	1438851-35-4.rn.	35941
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	83764
15	8 and 14	6227
16	random*.tw.	2155874
17	placebo*.mp.	550857
18	double-blind*.tw.	258594
19	16 or 17 or 18	2442873
20	15 and 19	1199
21	12 not Medline.cr.	1191
22	21 not conference abstract.pt.	860
23	limit 22 to (english or german)	858
22	remove duplicates from 23	857

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhang 4-B1 Tabelle 4-46: 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 4-47: 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 4-48: 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 den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) verzichtet werden (8).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte VergleicheSuche mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Teilanwendungsgebiet b1)

Anhang 4-B2 Tabelle 4-49: 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-B2 Tabelle 4-50: 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-B2 Tabelle 4-51: 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 den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) verzichtet werden (8).

Suche nach Studien mit der zVT für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Carboplatin und Pemetrexed im Teilanwendungsgebiet b1)

Anhang 4-B2 Tabelle 4-52: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	13.12.2024
Suchstrategie	(atezolizumab OR tecentriq OR MPDL3280a OR (MPDL 3280a) OR RG7446 OR (RG 7446) OR ro5541267 OR (ro 5541267)) AND (bevacizumab OR avastin OR mvasi OR bat1706 OR (bat 1706) OR bcd021 OR (bcd 021)) im Feld [Other Terms] AND lung OR Lung Neoplasms OR Lung Cancer OR NSCLC OR Non-Small Cell Lung Cancer im Feld [Condition/Disease]
Link	Search for: lung OR Lung Neoplasms OR Lung Cancer OR NSCLC OR Non-Small Cell Lung Cancer, Other terms: (atezolizumab OR tecentriq OR MPDL3280a OR (MPDL 3280a) OR RG7446 OR (RG 7446) OR ro5541267 OR (ro 5541267)) AND (bevacizumab OR avastin OR mvasi OR bat1706 OR (bat 1706) OR bcd021 OR (bcd 021)) List Results ClinicalTrials.gov
Treffer	37

Anhang 4-B2 Tabelle 4-53: 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	13.12.2024
Suchstrategie	(atezolizumab OR tecentriq OR MPDL3280a OR (MPDL 3280a) OR RG7446 OR (RG 7446) OR ro5541267 OR (ro 5541267)) AND (bevacizumab OR avastin OR mvasi OR bat1706 OR (bat 1706) OR bcd021 OR (bcd 021)) AND (Lung OR NSCLC) [Search Terms]
Treffer	10

Anhang 4-B2 Tabelle 4-54: Dokumentation der Recherche in CTIS

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	13.12.2024
Suchstrategie	Atezolizumab bevacizumab [Contain all of these terms]
Treffer	13

Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) verzichtet werden (8).

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

Es wurde keine der im Volltext selektierten Publikationen ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Teilanwendungsgebiet b1)

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Gentzler RD, Spira A, Melosky B, Owen S, Burns T, Massarelli E, et al. <i>3MO Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in EGFR-mutant advanced NSCLC after progression on osimertinib: A post-progression analysis of MARIPOSA-2</i> . ESMO Open. 2024;9(Supplement 3):102582.	Publikationstyp
2	Passaro A, Cho BC, Wang Y, Melosky B, Califano R, Lee SH, et al. <i>LBA15 Amivantamab plus chemotherapy (with or without lazertinib) vs chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC after progression on osimertinib: MARIPOSA-2, a phase III, global, randomized, controlled trial</i> . Annals of Oncology. 2023;34(Supplement 2):S1307.	Publikationstyp
3	Shih JY, Wang J, Wang Y, Lee SH, Azuma K, Takahashi T, et al. <i>LBA11 Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy among Asian patients with EGFR-mutant advanced NSCLC after progression on osimertinib: A MARIPOSA-2 subgroup analysis</i> . Annals of Oncology. 2023;34(Supplement 4):S1661-S1662.	Publikationstyp
4	Tomasini P, Blasco Cordellat A, Dooms C, Mackean M, Bearz A, Juan Vidal OJ, et al. <i>8P Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in EGFR-mutant advanced NSCLC after progression on osimertinib: Secondary analyses of patient-relevant endpoints from MARIPOSA-2</i> . ESMO Open. 2024;9(Supplement 3):102587.	Publikationstyp
5	Wang J, Garcia Campelo R, Girard N, Leigh N, Reckamp K, Takahashi T, et al. <i>398TiP MARIPOSA-2: Randomized phase III study of amivantamab + lazertinib + chemotherapy vs chemotherapy alone in EGFR-mutant NSCLC after osimertinib failure</i> . Annals of Oncology. 2022;33(Supplement 9):S1597.	Studienstatus

Suche nach Studien mit der zVT für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Carboplatin und Pemetrexed im Teilanwendungsgebiet b1)

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Ahn MJ, Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim B, et al. <i>LBA67 A phase III, randomized study of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in patients with EGFR or ALK mutated in non-small cell lung cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04)</i> . Annals of oncology. 2023;34:S1311.	Publikationstyp
2	Lee JB, Ou S-HI. <i>ATLAS, IMpower151 and ORIENT-31: ATLAS, IMpower151 and ORIENT-31: Dusting off IMpower150 for Post-Osimertinib in EGFR-Mutated NSCLC?</i> Lung Cancer (Auckland, NZ). 2024;15:81-85.	Publikationstyp
3	Park S, Lee YG, Park JH, Lee GW, Kang EJ, Choi YJ, et al. <i>A phase III, open-label, randomized study of atezolizumab in combination with carboplatin + paclitaxel + bevacizumab compared with pemetrexed + cisplatin or carboplatin with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation or ALK translocation (ATLAS Trial)</i> . Journal of clinical oncology. 2020;38(15).	Publikationstyp
4	Reck M, Karagiannis T, Wehler T, Shtivelband M, Gonzalez-Larriba JL, Rothenstein J, et al. <i>Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower150 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) & plusmn; bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous metastatic NSCLC (mNSCLC)</i> . Journal of clinical oncology. 2018;36(15).	Publikationstyp
5	Reck M, Jotte R, Mok TSK, Lim D-T, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. <i>IMpower150: an exploratory analysis of efficacy outcomes in patients with EGFR mutations</i> . Annals of oncology. 2019;30:ii39.	Vergleichstherapie

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhang 4-D1 Tabelle 4-55: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	36	36	-
EU-CTR	11	11	-
CTIS	16	16	-
Summe	63	63	-

Anhang 4-D1 Tabelle 4-56: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT02609776	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/09/ A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT02609776	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
4	NCT04085315	Collin Blakely. 2024/06/10/	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		A Phase I/Ib Study of Alectinib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085315	
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	Patientenpopulation
6	NCT04538664	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/24/ A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Patients With EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538664	Patientenpopulation
7	NCT04599712	Janssen Research & Development LLC, 2021/06/29/ Pre-Approval Access With Amivantamab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations Who Have Failed Platinum-Based Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT04599712	Patientenpopulation
8	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
9	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
10	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	Intervention
11	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	Vergleichstherapie
12	NCT05074940	Trisha Wise-Draper. 2024/02/26/ Phase II Study to Evaluate Amivantamab in Recurrent and Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT05074940	
13	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	Patientenpopulatio n
14	NCT05241873	Blueprint Medicines Corporation. 2024/09/19/ Phase I/II Study of BLU-451 in Advanced Cancers With EGFR Exon 20 Insertion Mutations https://clinicaltrials.gov/study/NCT05241873	Patientenpopulatio n
15	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	Patientenpopulatio n
16	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	Patientenpopulatio n
17	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	Patientenpopulatio n
18	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
19	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
20	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	Vergleichstherapi e
21	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	Intervention
22	NCT05653427	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/30/ 	Patientenpopulatio n

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		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	
23	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	Intervention
24	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	Patientenpopulation
25	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
26	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
27	NCT06083857	M.D. Anderson Cancer Center. 2024/06/21 An Open-Label Phase I/II Study to Evaluate the Safety and preliminary Efficacy of Amivantamab and Tepotinib Combination in MET-altered Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT06083857	Patientenpopulation
28	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
29	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	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Locally Advanced or Metastatic EGFR-Mutated NSCLC Treated First-Line With Amivantamab + Lazertinib https://clinicaltrials.gov/study/NCT06120140	
30	NCT06247826	Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie. 2024/07/10/ Mechanisms of Resistance to Amivantamab in Patients With NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion https://clinicaltrials.gov/study/NCT06247826	Patientenpopulation
31	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
32	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
33	NCT06585059	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Nanjing Shunxin Pharmaceutical Co. Ltd. 2024/09/05/ A Phase 1b 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
34	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
35	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
36	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	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Common EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT06667076	
<i>EU-Clinical Trials Register</i>			
37	2017-005108-89	Vall d'Hebron Institute of Oncology, 2019 Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89	Vergleichstherapie
38	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
39	2020-000633-40	Janssen-Cilag International N. V. 2020 A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins-mutated Locally Advanced https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000633-40	Patientenpopulation
40	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 Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000743-31	Patientenpopulation
41	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	Vergleichstherapie
42	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	Intervention
43	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	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Chemotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006629-23	
44	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
45	2022-000525-25	Janssen-Cilag International N. V. 2022 A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Lazertinib with Subcutaneous Amivantamab Administered via Manual Injection Compared with Intravenous Amivantamab or Amivantamab Subcutaneous On Body Delivery System in Patients with EGFR-mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on Osimertinib and Chemotherapy. PALOMA-3 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000525-25	Patientenpopulation
46	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	Intervention
47	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
<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>			
48	2024-512288-29-00	ETOP IBCSG Partners Foundation, N/A ETOP 18-21 AMAZE-lung: A clinical study exploring the effect of amivantamab and lazertinib plus bevacizumab treatment, in people diagnosed with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) that shows a change (mutation) in the EGFR gene and has spread to other parts of the body during or after treatment with osimertinib or lazertinib.. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512288-29-00	Intervention
49	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
50	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	Intervention

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
51	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
52	2023-506033-29-00	Janssen - Cilag International. 09/10/2020 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 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506033-29-00	Patientenpopulation
53	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	Patientenpopulation
54	2023-508418-40-00	Janssen Cilag International. N/A A Phase 1b/2, Open-label Study of Amivantamab Monotherapy and Amivantamab in Addition to Standard of Care Therapeutic Agents in Participants with Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508418-40-00	Patientenpopulation
55	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
56	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	Vergleichstherapie
57	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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
58	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	Patientenpopulation
59	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	Vergleichstherapie
60	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
61	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
62	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
63	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

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Teilanwendungsgebiet b1)

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B2	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	36	35	1
EU-CTR	11	10	1
CTIS	16	16	-
Summe	63	61	2

Anhang 4-D2 Tabelle 4-57: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT02609776	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/09/ A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT02609776	Intervention
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
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	Patientenpopulation
6	NCT04538664	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/24/ A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Patients With EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538664	
7	NCT04599712	Janssen Research & Development LLC, 2021/06/29/ Pre-Approval Access With Amivantamab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations Who Have Failed Platinum-Based Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT04599712	Patientenpopulation
8	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
9	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
10	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
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/ Phase I/II Study of BLU-451 in Advanced Cancers With EGFR Exon 20 Insertion Mutations https://clinicaltrials.gov/study/NCT05241873	Patientenpopulation
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	Patientenpopulation
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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Patientenpopulation
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	Intervention
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
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	Intervention
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	Patientenpopulation
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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
26	NCT06083857	M.D. Anderson Cancer Center. 2024/06/21 An Open-Label Phase I/II Study to Evaluate the Safety and preliminary Efficacy of Amivantamab and Tepotinib Combination in MET-altered Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT06083857	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	Patientenpopulation
29	NCT06247826	Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie. 2024/07/10/ Mechanisms of Resistance to Amivantamab in Patients With NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion https://clinicaltrials.gov/study/NCT06247826	Patientenpopulation
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
32	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	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		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	
<i>EU-Clinical Trials Register</i>			
36	2017-005108-89	Vall d'Hebron Institute of Oncology, 2019 Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Molecularly Selected Populations With Advanced Solid Tumors https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005108-89	Vergleichstherapie
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	2020-000633-40	Janssen-Cilag International N. V. 2020 A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins-mutated Locally Advanced https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000633-40	Patientenpopulation
39	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 Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000743-31	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	Intervention
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	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Lazertinib with Subcutaneous Amivantamab Administered via Manual Injection Compared with Intravenous Amivantamab or Amivantamab Subcutaneous On Body Delivery System in Patients with EGFR-mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on Osimertinib and Chemotherapy. PALOMA-3 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000525-25	
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	Intervention
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
<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>			
46	2024-512288-29-00	ETOP IBCSG Partners Foundation, N/A ETOP 18-21 AMAZE-lung: A clinical study exploring the effect of amivantamab and lazertinib plus bevacizumab treatment, in people diagnosed with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) that shows a change (mutation) in the EGFR gene and has spread to other parts of the body during or after treatment with osimertinib or lazertinib. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512288-29-00	Intervention
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	Intervention
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	2023-506033-29-00	Janssen - Cilag International. 09/10/2020 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	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506033-29-00	
51	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	Patientenpopulation
52	2023-508418-40-00	Janssen Cilag International. N/A A Phase 1b/2, Open-label Study of Amivantamab Monotherapy and Amivantamab in Addition to Standard of Care Therapeutic Agents in Participants with Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508418-40-00	Patientenpopulation
53	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
54	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
55	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
56	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	Patientenpopulation
57	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	Intervention
58	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
59	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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
60	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
61	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			

Suche mit der zVT im Teilanwendungsgebiet b1)

Anhang 4-D2 Tabelle 4-58: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zVT

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B2	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	37	36	1
EU-CTR	10	10	-
CTIS	13	13	-
Summe	60	59	1

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT02366143	Hoffmann-La Roche. 2015. A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT02366143	Vergleichstherapie
2	NCT03074513	M.D. Anderson Cancer Center. 2017. A Phase II, Single-Arm Open-Label Study of the Combination of Atezolizumab and Bevacizumab in Rare Solid Tumors https://clinicaltrials.gov/study/NCT03074513	Patientenpopulation
3	NCT03178552	Hoffmann-La Roche. 2017. A Phase II/III Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		(NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: Blood-First Assay Screening Trial) https://clinicaltrials.gov/study/NCT03178552	
4	NCT03337698	Hoffmann-La Roche. 2017 Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung) https://clinicaltrials.gov/study/NCT03337698	Patientenpopulation
5	NCT03616691	Samsung Medical Center. 2018 A Phase II Single-arm Trial of Atezolizumab Monotherapy and Consequent Therapy With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT03616691	Patientenpopulation
6	NCT03647956	The University of Hong Kong. 2018 Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: a Single Arm Phase 2 Study https://clinicaltrials.gov/study/NCT03647956	Intervention
7	NCT03654833	University of Leicester. 2018 Mesothelioma Stratified Therapy (MiST): A Stratified Multi-arm Phase IIa Clinical Trial to Enable Accelerated Evaluation of Targeted Therapies for Relapsed Malignant Mesothelioma https://clinicaltrials.gov/study/NCT03654833	Patientenpopulation
8	NCT03713944	Genentec Inc. 2018 A Phase II Study of Carboplatin Plus Pemetrexed Plus Atezolizumab Plus Bevacizumab in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN17-139 https://clinicaltrials.gov/study/NCT03713944	Patientenpopulation
9	NCT03762018	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2018 A Multicentre Randomised Phase III Trial Comparing Atezolizumab Plus Bevacizumab and Standard Chemotherapy Versus Bevacizumab and Standard Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Malignant Pleural Mesothelioma https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762018	Patientenpopulation
10	NCT03786692	National Comprehensive Cancer Network. 2018. TH-138: Phase II Randomized Trial of Carboplatin + Pemetrexed + Bevacizumab, With or Without Atezolizumab in Stage IV Non-squamous NSCLC Patients Who Harbor a Sensitizing EGFR Mutation or Have Never Smoked https://clinicaltrials.gov/study/NCT03786692	Patientenpopulation
11	NCT03836066	Fundación GECP. 2019. A Phase II Open Label Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic High-intermediate Tumor Mutation Burden Selected Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Patients https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836066	Patientenpopulation
12	NCT03896074	Fondazione Ricerca Traslazionale. 2018.	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Phase II Randomized Trial Comparing Atezolizumab Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab as First-line Treatment in PD-L1+ Advanced Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896074	
13	NCT03911219	Roche Pharma A. G. 2019. Multicenter Study to Evaluate the Impact of eHealth Monitoring on Overall Survival in Patients With Metastatic Non-squamous NSCLC or Extensive-stage SCLC or Advanced TNBC Under First-line Treatment With Atezolizumab in Combination With Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT03911219	Patientenpopulation
14	NCT03977467	Genentech Inc. 2019. A Phase II Study of Atezolizumab and Tiragolumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors Who Have Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor https://clinicaltrials.gov/study/NCT03977467	Intervention
15	NCT04042558	Gfpc. 2019. A Multicentre Phase II, Open-label, Non-randomized Study Evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (+/- Bevacizumab) for Patients With Stage IIIB/IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations, ALK Rearrangement or ROS1 Fusion Progressing After Targeted Therapies https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042558	Intervention
16	NCT04099836	Duke University. 2019. Single Arm Phase 2 Trial of Atezolizumab and Bevacizumab in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib (TOP 1901) https://clinicaltrials.gov/study/NCT04099836	Intervention
17	NCT04107168	Microbiotica Ltd. 2019. An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT04107168	Intervention
18	NCT04147351	National Taiwan University Hospital. 2019. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab, Carboplatin or Cisplatin, and Pemetrexed for EGFR-mutant Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients After Failure of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors https://clinicaltrials.gov/study/NCT04147351	Intervention
19	NCT04194203	Hoffmann-La Roche. 2019. A Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel or Pemetrexed With or Without Atezolizumab in Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower151) https://clinicaltrials.gov/study/NCT04194203	Vergleichstherapie
20	NCT04245085	Roche Pharma A. G. 2019. A Randomised Non-comparative Open Label Phase II Trial of Atezolizumab Plus Bevacizumab, With Carboplatin-paclitaxel or Pemetrexed, in EGFR-mutant Non-small Cell Lung Carcinoma With Acquired Resistance	Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT04245085	
21	NCT04426825	Hoffmann-La Roche. 2020. A Single Arm, Phase II Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Bevacizumab in Patients With EGFR Mutation Positive Stage IIIB-IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Pretreated With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitors https://clinicaltrials.gov/study/NCT04426825	Studientyp
22	NCT04449874	Genentech Inc. 2020. A Phase Ia/Ib Dose-Escalation and Dose-Expansion Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-6036 as a Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors With a KRAS G12C Mutation https://clinicaltrials.gov/study/NCT04449874	Patientenpopulation
23	NCT04512430	Fundación GECP. 2020. A Phase II Trial of Neoadjuvant Treatment Carboplatin-Pemetrexed-Bevacizumab Plus Atezolizumab for the Treatment of Locally Advanced and Potentially Resectable NSCLC Patients With EGFR Mutations https://clinicaltrials.gov/study/NCT04512430	Patientenpopulation
24	NCT04563338	Hoffmann-La, Roche. 2020. A Phase II, Single Arm Study of Carboplatin Plus Etoposide With Bevacizumab and Atezolizumab in Patients With exTended-disease Small-cell Lung Cancer (SCLC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT04563338	Patientenpopulation
25	NCT04730999	Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica. 2020. A Phase II, Single Arm Study of Carboplatin Plus Etoposide With Bevacizumab and Atezolizumab in Patients With exTended-disease Small-cell Lung Cancer (SCLC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT04730999	Patientenpopulation
26	NCT04770207	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2020. Intra-tumor Injection of Drug-eluting Microspheres Loading With Chemodrug Plus Checkpoint Inhibitors and/or IL2 for Treatment of Advanced Solid Tumors https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770207	Intervention
27	NCT04958811	Genentech Inc. 2021. A Phase II Open-label Multi-cohort Study Evaluating the Efficacy of Tiragolumab With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Previously-Treated Advanced Non-squamous NSCLC https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958811	Intervention
28	NCT04958811	Genentech Inc. 2021 A Phase II Open-label Multi-cohort Study Evaluating the Efficacy of Tiragolumab With Atezolizumab Plus Bevacizumab in Previously-Treated Advanced Non-squamous NSCLC https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958811	Intervention
29	NCT05001880	National Cancer Institute (NCI). 2021. Phase 2 Randomized Trial of Neoadjuvant or Palliative Chemotherapy With or Without Immunotherapy for Peritoneal Mesothelioma https://clinicaltrials.gov/study/NCT05001880	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT05055908	Hunan Province Tumor Hospital. 2021. Efficacy and Biomarker Development for Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors With or Without Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055908	Intervention
31	NCT05261438	Hunan Province Tumor Hospital. 2022. Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC https://clinicaltrials.gov/study/NCT05261438	Patientenpopulation
32	NCT05284539	Hunan Province Tumor Hospital. 2022. Efficacy of Platinum-based Chemotherapy With or Without Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With EGFR/ALK/ROS1 Sensitive Mutated NSCLC Who Progressed From Previous Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) Therapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284539	Intervention
33	NCT05588388	Genentech Inc, University of Michigan, V. A. Ann Arbor Healthcare System. 2022 IIT2022-05-Sankar-BELIEVE: Phase II Study of Bevacizumab in Combination With Chemoimmunotherapy and Maintenance Atezolizumab in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer and Liver Metastases https://clinicaltrials.gov/study/NCT05588388	Patientenpopulation
34	NCT05781308	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2023. A Non-comparative Randomized Phase II Trial Evaluating the Combination of Paclitaxel-bevacizumab ± Atezolizumab in Patients with Advanced Non-squamous NSCLC Progressing After Immunotherapy and Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT05781308	Intervention
35	NCT05834348	Pfizer. 2023. Drug Treatment Patterns and Effects for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients In NORway (DELINOR) https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834348	Studientyp
36	NCT06422403	National University Hospital Singapore. 2024. A Value-Driven Study on Reducing Immune Checkpoint Inhibitor Dosing Frequency in Advanced Cancers: Phase 2 Randomized Trial (VALUE-CHECK) https://clinicaltrials.gov/study/NCT06422403	Patientenpopulation
<i>EU-Clinical Trials Register</i>			
37	2014-003207-30	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2015. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL+BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30	Intervention
38	2017-000076-28	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2017. A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING ACTIONABLE SOMATIC MUTATIONS DETECTED IN BLOOD (B-FAST: BLOOD-FIRST ASSAY SCREENING TRIAL) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28	
39	2018-002328-18	F. Hoffman-La Roche Ltd. 2018. A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE Ib/III STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, EFFICACY, AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB SUBCUTANEOUS COMPARED WITH ATEZOLIZUMAB INTRAVENOUS IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002328-18	Intervention
40	2017-001267-21	F. Hoffman-La Roche Ltd. 2018. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MORPHEUS-LUNG) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001267-21	Patientenpopulation
41	2018-004654-17	Fundación Geep. 2019 A phase II open-label study of Atezolizumab in combination with bevacizumab as first line treatment for locally advanced or metastatic high-intermediate tumour mutation burden (TMB) selected non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004654-17	Patientenpopulation
42	2018-003973-82	Fondazione Ricerca Traslazionale. 2019. Phase II randomized trial comparing atezolizumab versus atezolizumab plus bevacizumab as first-line treatment in PD-L1 high advanced non-small-cell lung cancer patients https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003973-82	Patientenpopulation
43	2019-000727-41	Centre François Baclesse. 2019 A multicentre phase II, open-label, non-randomized study evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (\pm Bevacizumab) for patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutations, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after Targeted therapies https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41	Vergleichstherapie
44	2018-003352-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2019. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B)	Vergleichstherapie

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	
45	2019-001687-30	European Thoracic Oncology Platform. 2020. A randomised non-comparative open label phase II trial of atezolizumab plus bevacizumab, with carboplatin-paclitaxel or pemetrexed, in EGFR mutant non-small cell lung carcinoma with acquired resistance https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001687-30	Vergleichstherapie
46	2020-004459-33	Fundación Gecep. 2021. A phase II trial of Atezolizumab plus induction chemotherapy (CT) plus chemo-radiotherapy and Atezolizumab maintenance therapy in non-resectable stage IIIa-IIIb non-small cell lung cancer (NSCLC) patients https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004459-33	Patientenpopulation
<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>			
47	2024-517200-10-00	Fondazione Ricerca Traslazionale. 2020 Phase II randomized trial comparing atezolizumab versus atezolizumab plus bevacizumab as first-line treatment in PD-L1 high advanced non-small-cell lung cancer patients https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517200-10-00	Patientenpopulation
48	2024-514400-14-00	Assistance Publique Hopitaux De Paris. 2020 Safety of Atezolizumab/Bevacizumab in liver transplanted patients with advanced hepatocellular carcinoma (IMMUNO-TH) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514400-14-00	Patientenpopulation
49	2024-519113-59-00	Assistance Publique Hopitaux De Paris. 2021 NEOADJUVANT ATEZOLIZUMAB AND ADJUVANT ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF SMALL HCC: A MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II TRIAL https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-519113-59-00	Patientenpopulation
50	2024-516201-23-00	Centre Francois Baclesse. 2019. A multicentre phase II, open-label, non-randomized study evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (Bevacizumab) for patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutations, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after Targeted therapies https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516201-23-00	Intervention
51	2024-512682-14-00	Klinikum der Universitaet Muenchen AöR. 2020 A randomized, 2-arm non-comparative phase II study on the efficacy of atezolizumab and Roche bevacizumab (Atezo/Bev) followed by on-demand selective TACE (sdTACE) upon detection of disease progression or of initial synchronous treatment with TACE and Atezo/Bev on objective response rate in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma patients (DEMAND) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512682-14-00	Patientenpopulation
52	2023-510504-45-00	Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Bologna IRCCS Istituto Di Ricerca E Di Cura A Carattere Scientifico. N/A	Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Fecal Microbiota Transplantation to RESCUE patients with unresectable Hcc progressors to first line therapy with AtezolizUmaB and Bevacizumab (RESCUE-HUB) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510504-45-00	
53	2023-508201-25-00	Centre De Lutte Contre Le Cancer Eugene Marquis. 2024. MICROBIOTA MODIFICATION FOR IMMUNO-ONCOLOGY IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA - "MOTHER" https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508201-25-00	Patientenpopulation
54	2024-511538-11-00	Institut Gustave Roussy. 2023. Clinical investigation evaluating safety and efficacy of selective intra-arterial 166Holmium radiation therapy in combination with atezolizumab and bevacizumab for non resectable Hepatocellular carcinoma (HOLMBRAVE) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511538-11-00	Patientenpopulation
55	2023-506887-15-00	Universitaetsklinikum Heidelberg AöR. 2024. Fecal Microbiota Transfer in Liver Cancer to Overcome Resistance to Atezolizumab/Bevacizumab – A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase II trial https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506887-15-00	Patientenpopulation
56	2023-503422-39-00	F. Hoffmann-La Roche AG. 2023. A Study to Evaluate Atezolizumab and Bevacizumab, with and without Tiragolumab, In Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503422-39-00	Patientenpopulation
57	2022-502103-30-00	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2023. IFCT-2201 ADAPTABLE A study evaluating the combination of paclitaxel-bevacizumab ± atezolizumab in patients with advanced lung cancer progressing after immunotherapy and chemotherapy https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502103-30-00	Intervention
58	2022-502078-17-00	Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes. 2022 Ezurpimtrostat autophagy inhibitor in association with tezolizumab-Bevacizumab in first line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma, a phase 2b randomized trial. ABE-LIVER https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502078-17-00	Patientenpopulation
59	2022-500903-38-00	University Hospital Grenoble. 2023. Phase 1b study investigating the association of NP137 with Atezolizumab-Bevacizumab combination in first line in unresectable hepatocellular carcinoma https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500903-38-00	Patientenpopulation
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-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 4-59 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 4-59 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Anhang 4-E Tabelle 4-59: Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
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?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F Tabelle 4-60: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
